



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL GLUTEN:
PATOGENESIS, SINTOMATOLOGÍA Y TRATAMIENTOS.**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA:

MICHELLE ANDREA BELLMUNT ARELLANO



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: QFB Bertha Julieta Sandoval Guillén**

VOCAL: **Profesor: M. en C. Armando Conca Torres**

SECRETARIO: **Profesor: M. en C. Tania Gómez Sierra**

1er. SUPLENTE: **Profesor: M. en C. Adriana Berenice Pérez Jiménez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Dra. Sofía Morán Ramos**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:

QFB Bertha Julieta Sandoval Guillén _____

SUSTENTANTE (S):

Michelle Andrea Bellmunt Arellano _____

Índice

Introducción	1
Objetivos	3
Capítulo I. Generalidades	4
1.1 Cereales.....	4
1.2 Clasificación básica.....	6
1.3 Cereales que contienen gluten.....	8
1.3.1 Trigo.....	8
1.3.2 Centeno.....	10
1.3.3 Cebada.....	12
1.3.4 Avena	13
1.4 Estructura del grano de cereal	15
1.5 Composición química de los granos de cereal	18
1.6 Gluten.....	20
1.6.1 Digestión del gluten.....	23
Capítulo II. Trastornos relacionados al consumo de gluten	27
2.1 Reacción alérgica	29
2.1.2 Reacción alérgica al trigo	30
2.1.3 Anafilaxia por trigo dependiente del ejercicio.....	33
2.2 Reacción inmunomediada	35
2.2.1 Sensibilidad al gluten no celiaca	36
2.3 Reacción autoinmune	40
2.3.1 Enfermedad celiaca.....	42
2.3.2 Ataxia por gluten.....	45
2.3.3 Dermatitis herpetiforme	47
Capítulo III. Aspectos relacionados a los trastornos ocasionados por la ingesta de gluten	51
3.1 Diferencias entre los trastornos relacionados con la ingesta de gluten	51
3.2 Factores genéticos y ambientales.....	55
3.3 Microbiota intestinal.....	59
3.4 Dieta libre de gluten.....	62
Conclusión	71

Abreviaturas empleadas

AA: Alergia alimentaria

AG: Ataxia por gluten

AIEDT: anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo

AT: Alergia al trigo

DH: Dermatitis herpetiforme

DLG: Dieta libre de gluten

EC: Enfermedad celiaca

HC: Hidratos de carbono

HLA: antígeno leucocitario humano

HLA-DQ2/DQ8: Marcador genético (antígeno heterodímero DQ2/DQ8)

IAT: Inhibidores de la amilasa tripsina

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

MI: Microbiota intestinal

ODMPF: Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca

SII: Síndrome del intestino irritable

TG: Transglutaminasa

tTG: transglutaminasa tisular

Th: Linfocitos T cooperadores

TRG: Trastornos relacionados con el gluten

Introducción

Los cereales han sido uno de los principales alimentos de la humanidad desde hace miles de años. La alimentación de muchos pueblos a lo largo de la historia se ha sustentado en la cosecha de éstos. Debido a su bajo contenido de agua se pueden conservar durante largos períodos.

A través del tiempo, muchas plantas de la familia de las gramíneas, los cereales, se han cultivado por sus semillas comestibles. Los cereales forman una parte importante de la dieta de muchas personas, incluyen el maíz, mijo, trigo, arroz, cebada, avena, entre otros.

El gran aporte nutrimental de los cereales, la deficiencia de algunos aminoácidos indispensables y los esfuerzos por mejorar la alimentación debido a la escasez severa de alimentos en algunas partes del mundo, han llevado a la investigación genética y bioquímica de los componentes individuales de las proteínas de los cereales, con esto se han aislado y secuenciado un número importante de genes, que ha llevado a la biosíntesis de dichas proteínas con el objetivo de mejorar la producción de los cereales.

Los cereales se encuentran entre los alimentos básicos más importantes para la humanidad. Los nutrimentos proporcionados por el consumo de pan en los países industriales cubren con cerca del 50% de las necesidades diarias de hidratos de carbono, un tercio de las proteínas y del 50-60% de vitamina B. Por otra parte, los productos de cereales son también una fuente de minerales y oligoelementos.

El trigo desde el punto de vista tecnológico es uno de los cereales más importantes debido a su alto contenido en gluten que es de alrededor del 80% del contenido total de proteínas. El gluten es el responsable de las propiedades viscoelásticas que requiere la panificación.

Sin embargo, el consumo de productos derivados del trigo o que contengan gluten ha ido disminuyendo debido a una creciente aparición de trastornos relacionados

con la ingesta de gluten. Los síntomas se manifiestan en el sistema digestivo o en otras partes del cuerpo e, inclusive puede afectar negativamente el estado de ánimo provocando irritabilidad.

Diversas enfermedades se han asociado con el consumo de alimentos que contengan gluten tales como; la enfermedad celíaca, alergia al gluten, sensibilidad al gluten no celíaca y el síndrome de intolerancia al trigo, cuya prevalencia ha incrementado en la última década

El presente trabajo comprende una investigación acerca de los desórdenes que ciertos individuos padecen a causa del consumo de cereales, específicamente cereales que contienen gluten. Estos trastornos incluyen una serie de síntomas que son similares entre sí, sin embargo, cada uno de ellos se pueden diferenciar gracias a diversas pruebas inmunitarias que ayudan a su correcta clasificación. De acuerdo con la información recolectada de diversas fuentes bibliográficas se han identificado enfermedades que se asocian a cierta proporción de la población que ingiere alimentos con gluten y presentan efectos adversos. Este trabajo guiará a la mejor comprensión del porqué es trascendental la correcta clasificación de los diferentes desórdenes de acuerdo a su sintomatología.

Objetivos

- **General**

Analizar la información disponible sobre los trastornos relacionados con el gluten para resumir en este documento los aspectos más relevantes como su patogénesis, sintomatología y tratamientos, con el propósito de ser una guía actualizada para los profesionales del área de alimentos.

- **Específicos**

Identificar los cereales que pueden ser la causa de las enfermedades relacionadas al consumo de gluten para definir la causa principal de los padecimientos que se asocian con la ingesta de éste.

Definir cuáles son las enfermedades que están relacionadas al consumo de gluten con el propósito de analizar cada una de ellas para presentar las diferencias en cuanto a patogénesis, sintomatología y los tratamientos que se recomiendan en cada caso.

Evaluar los efectos nutrimentales que conlleva adoptar una dieta libre de gluten con el propósito de conocer ventajas y desventajas en personas que presentan o no una patología asociada al consumo de éste.

Capítulo I. Generalidades

1.1 Cereales

Los cereales son las semillas comestibles (granos) de las plantas herbáceas (*Graminae*). Son miembros cultivados de esta familia de las hierbas y como todas ellas son angiospermas monocotiledóneas. Son ubicuas, como otros miembros de esta familia, con especies capaces de crecer en condiciones climáticas semiáridas (sorgo y mijo), bajo el agua (arroz de aguas profundas), en climas muy cálidos (arroz, mijo) y climas fríos (centeno y cebada). La característica común de estas plantas es su semilla o grano, conocida botánicamente como *caryopsis*, en cuya formación la cubierta de la semilla (testa) se fusiona con la pared del ovario. La semilla se encuentra frecuentemente rodeada de brácteas (cascarillas) que se mantienen después de la recolección. Los granos, una vez separados de sus cáscaras, son comestibles y nutritivos y contienen almidón, proteínas, lípidos y algunas vitaminas. Los granos son las fuentes de energía para las nuevas generaciones de plantas, pero de hecho han constituido la principal fuente de energía, y también una gran fuente de proteínas para la humanidad (Dendy *et al*, 2001).

Las especies utilizadas para el consumo humano tienen una altura que oscila entre los 30 cm hasta los 300 cm, y suelen ser herbáceas presentando un tallo fino, aunque algunas especies como el sorgo, el mijo perlado o el maíz presentan un tallo grueso que se asemeja al de la caña de azúcar.

Las culturas europeas y del Medio Oriente se desarrollaron gracias a la disponibilidad de productos como el trigo, la avena y el centeno; las asiáticas con el arroz, y las de Mesoamérica con el maíz. El término *cereal* proviene de *Ceres* la diosa romana de la agricultura e incluye, además de los mencionados, la cebada, el sorgo y el mijo también se les identifica con los nombres de *granos* o *semillas*.

Una semilla (del latín *semen*) es el ente biológico por el que la planta se reproduce y consta de tres fracciones: *cascarilla* o pericarpio, que es la capa externa densa de fibra dietética a base de celulosa que protege al *embrión* o *germen*, cuyo, material

genético produce otra planta, pero que requiere de los nutrimentos que le proporciona el *endospermo* (término de origen griego que significa “en el interior de la semilla”), rico en almidón y proteínas y que representa la mayor parte de la semilla.

Debido a la diferencia en su composición, cada una de las tres fracciones se comporta distinta en la preparación casera o industrial de los cereales. La cascarilla controla el paso de la humedad hacia el embrión durante la germinación, pero también restringe la entrada de agua en la cocción; su red de proteínas es igualmente rígida y para desnaturalizarla se requiere mucha energía calórica, misma que se reduce con un previo remojo de 8 a 10 h. El embrión contiene además del ADN, la mayoría de los lípidos y es susceptible a la rancidez. Con el calentamiento en agua, el almidón del endospermo gelatiniza, en especial si el grano se hidrata previamente, de igual forma. La hidrólisis enzimática de este polisacárido produce glucosa y maltosa, que pueden intervenir en las reacciones de Maillard.

En general, los cereales se almacenan por muchos meses sin ninguna alteración; sin embargo, con una humedad de más del 15% se propicia su germinación y el crecimiento de hongos productores de aflatoxinas y demás compuestos responsables de la micotoxicosis. Por ello es importante conservarlos en atmósferas de baja humedad (Badui, 2012).

Los cereales se pueden considerar ubicuos, ya que son capaces de crecer en condiciones climáticas muy diversas, desde climas semiáridos, muy cálidos o fríos, e incluso bajo el agua. Las diversas especies de cereales han ido evolucionando y formando híbridos a lo largo de miles de años para adaptarse a las condiciones climáticas (Rodríguez *et al*, 2008). Los humanos fueron los que seleccionaron los cereales que mejor se adaptaban a cada zona. Estos factores explican por qué los cereales tienen una amplia distribución alrededor del mundo.

Los cereales son organismos vivos, genéticamente programados para que bajo determinadas condiciones ambientales (en las que la temperatura y la humedad son claves) sean capaces de germinar y dar lugar a una nueva planta que completará su ciclo de vida (anual en gran parte de las especies). Las semillas contienen todos

los nutrimentos que la planta recién germinada necesita hasta que es capaz de obtener micronutrimentos de la tierra y generar energía por sí misma realizando la fotosíntesis. Hasta ese momento la gran cantidad de almidón almacenada en la semilla será la indispensable fuente de energía de la nueva planta. Ese gran contenido en hidratos de carbono (HC) complejos es lo que convierte a los cereales en la base de la dieta de los humanos y de muchas especies animales, en lo que a aporte de energía se refiere (Rodríguez *et al*, 2008).

1.2 Clasificación básica

La familia *Graminae* tiene seis tribus principales con sus centros de diversidad genética como se ilustra en la Tabla 1.

Tabla 1 Las tribus de cereales.

Tribu	Especie típica	Centro de Vavilov	Fecha más antigua conocida
Hordeae	Trigo, cebada, centeno	Asia Menor, Grecia, Israel	7000 a.C.
Maydeae	Maíz	América: de las Rocosas a los Andes	3500 a.C.
Oryzaeae	Arroz	China, India	3000 a.C.
Aveneae	Avena		
Paniceae	Mijo	África Subsahariana	
Andropogoneae	Sorgo		
Zinanieae	Trigo silvestre		

(Dendy *et al*, 2001)

Los tipos de cereales se designan con nombres populares como “trigo durum” o “trigo común”. También se puede conocer el nombre de la estirpe, híbrido o variedad. Cada cereal contiene un género y este a su vez puede contener más de una especie o subespecie.

La biodiversidad de los cereales es muy significativa. Durante más de 12,000 años cultivo, las variedades se han sometido a todo tipo de hibridaciones para hacerlas crecer en un amplio margen de condiciones, con propiedades que hicieran posible su empleo en una gran variedad de alimentos.

Es importante mantener esta biodiversidad, porque cosechas que actualmente crecen en pequeñas áreas podrían perfectamente cultivarse en muchos países. Con ello se tienen ventajas como un mejor valor nutritivo o una mayor resistencia a las plagas. El interés se centra en América del Sur donde muchos cultivos indígenas están siendo “redescubiertos”, como algunas variedades raras de papas (que no se cultivan en cantidad desde los tiempos de la conquista por España), comprobándose que tienen un amplio margen de variación en sus características de cultivo y conservación (Dendy *et al*, 2001).

La Tabla 2 muestra la clasificación botánica de los granos más comunes.

Tabla 2 Clasificación botánica de los granos comunes.

Familia	Tribu	Género	Especie	Subespecie	Nombre común	
Gramineae	Andropogoneae	<i>Andropogon</i>	<i>sorghum</i>	<i>Vulgare</i>	Grano de sorgo	
		<i>Andropogon</i>	<i>sorghum</i>	<i>Bicolor</i>	Grano de sorgo	
	Aveneae	<i>Avena</i>	<i>sativa L.</i>		Avena blanca y amarilla.	
		<i>Avena bizantina</i>			Avena Roja	
	Hordeae	<i>Hordeum distichon L.</i>			Cebada de dos hileras	
		<i>Hordeum vulgare L.</i>			Cebada de seis hileras	
		<i>Secale cereale L.</i>			Centeno	
		<i>Triticum sativum</i>			<i>Compactum</i> Host.	Trigo club
		<i>Triticum sativum</i>			<i>vulgare</i> Vill.	Trigo común
		<i>Triticum sativum</i>			<i>durum</i> Desf.	Trigo duro
		<i>Triticosecale</i> Witt				Triticale
	Maydeae	<i>Zea mays</i>		<i>indentata</i> Sturt.	Menta de maíz	

		<i>Zea mays</i>		<i>Indurata</i> Sturt.	Maíz duro
		<i>Zea mays</i>		<i>everta</i> Sturt.	Maíz palomero
		<i>Zea mays</i>		<i>Saccharata</i>	Maíz dulce
	Oryzeae	<i>Oryza sativa</i> L.		<i>Indica</i>	Arroz
		<i>Oryza sativa</i> L.		<i>Japónica</i>	Arroz
		<i>Oryza sativa</i> L.		<i>Javanica</i>	Arroz
					Arroz africano
	Paniceae	<i>Panicum</i> <i>miliaceum</i>			Mijo común
		<i>Echinochloa</i> <i>spp.</i>			Mijo japonés
	Zinanieae	<i>Zinania</i> <i>aquatica</i>			Arroz silvestre

(Pomeranz, 1989)

1.3 Cereales que contienen gluten

1.3.1 Trigo

El trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen en todo el mundo debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas. El trigo, al igual que la cebada y el centeno, contiene gluten, molécula que potencialmente puede resultar tóxica para algunas personas (Cobos *et al*, 2017).

Los trigos poseen 7, 14 o 21 cromosomas. La diferencia en el número de cromosomas y la información codificada afecta la morfología, la resistencia a las enfermedades, los rendimientos, el comportamiento en la molienda y la calidad de los productos elaborados. Las dos especies del trigo “einkorn” y “zweikorn” (*T. monococcum* y *T. uratu*), poseen 7 pares de cromosomas y aunque presentan diferencias morfológicas apreciables, ambas tienen el genoma A. Las formas silvestres de estas especies (*T. aegilopoides* y *T. monococcum*) se cree que son los ancestros de las otras especies (Dendy *et al*, 2001).

El trigo es una de las plantas alimenticias más importantes usadas para la alimentación humana, junto con el arroz y el maíz, es cultivado en todos los continentes del mundo. Eikorn diploide (*Triticum monococcum*) y emmer tetraploide (*Triticum turgidum*) fueron entre las primeras formas cultivadas de trigo derivadas de hierbas silvestres, y probablemente aparecieron hace 10 000 años en el sudeste de Turquía. Aproximadamente 1000 años después en el Medio Este un trigo hexaploide, fue originado de la hibridación entre el cultivado emmer y una hierba silvestre. Actualmente, las especies más ampliamente cultivadas son tetraploides (*Triticum durum*) y hexaploides (*Triticum aestivum*) variantes de trigo, que, respectivamente, se originaron a partir de trigo duro (también llamado trigo de pasta), principalmente cultivado en los países mediterráneos (Italia, Francia, España, Grecia), y de trigo blando (también llamado pan trigo), que es la variedad más común de trigo cultivado en el resto del mundo (aproximadamente el 95% del trigo cultivado en todo el mundo), debido a su mejor adaptabilidad a diferentes condiciones meteorológicas (Valenti, *et al*, 2017).

El grano de trigo es producto de una sola semilla llamada cariósida. La cariósida está estructurada en tres partes: la fracción de fibra llamada salvado, compuesta de tres capas (de afuera hacia adentro: pericarpio, cubierta de semilla y aleurona), que representa la envoltura de la cariósida (14% de la estructura), el embrión o germen (3% de la cariósida, rica en grasas, proteínas y vitaminas) y el endospermo, rico en almidón y proteínas, constituyendo 80% de la cariósida. Cerca del 85% de la cariósida está constituida por HC, de los cuales aproximadamente el 80% es almidón, el 12% son polisacáridos de pared celular y el 8% son mono, di y oligosacáridos de bajo peso molecular, incluidos los fructanos (fructo-oligosacáridos). Están clasificados como oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (ODMPF) y son considerados como una de las posibles causas de los síntomas intestinales y extra intestinales en sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC).

Las proteínas son los componentes más importantes de la carióspside ya que determinan las características de la harina y las masas derivadas. Las principales proteínas del trigo son la albúmina, globulina, gliadina y glutenina. Las prolaminas (gliadina y glutenina) representan aproximadamente 80-90% de las proteínas de la carióspside del trigo, y se localizan en las células endospermas del almidón; estas proteínas de almacenamiento son los componentes más importantes del gluten y son adecuados para hacer pan de la harina obtenida del trigo (Valenti *et al*, 2017).

1.3.2 Centeno

El centeno (*Secale cereale* L.) fue probablemente una mala hierba nacida entre la cebada y el trigo, y por adaptación a la misma práctica de cultivo, llegó a ser capaz de reproducirse entre el trigo o la cebada. Esto pudo haber ocurrido de manera independiente en varios lugares. La adaptación a un clima más severo y a suelos más pobres que en los que habitualmente se cultivan trigo y cebada, hicieron del centeno un alimento básico para los pueblos del norte y este de Europa.

Los granos de centeno son desnudos como los del trigo, porque la lema y la pálea, o cascarilla que cubren la carióspside se pierden y son fácilmente eliminados durante la cosecha y trilla (Dendy *et al*, 2001).

El centeno es el cereal predominante en algunas zonas de Europa y Rusia, ya que resiste condiciones adversas mejor que el trigo. Es decir, tierra pobre y mal tiempo. Los nutrimentos contenidos en el centeno tienen casi la misma proporción que en el trigo, pero las proteínas dan una calidad muy pobre en el gluten.

Del centeno se puede obtener productos derivados como la sémola, que se produce al separar el endospermo del grano y la harina, que se elabora al separar el endospermo del salvado y el germen, ambos procesos se realizan por medio de trituración o molienda.

- Sémola de centeno. Es un 85-90% de extracción y la harina de centeno tiene 60-70% de extracción. Las masas hechas de centeno carecen de elasticidad a menos que se emplee algo de harina de trigo. El pan de centeno se hace normalmente de masa ácida o de masa a la que se añade un cultivo especial para darle un sabor característico. Se puede emplear algo de levadura y a menudo también se añaden semillas de alcaravea para darle más sabor (Scade, 1981).

Entre los granos de cereales el centeno es ligeramente similar al trigo con respecto a la composición de ciertos nutrimentos como HC, proteínas y riboflavina, pero con importantes diferencias en cuanto a la composición de fibra dietética, algunas vitaminas del complejo B y de micronutrimentos como hierro, magnesio, zinc; y los usos tecnológicos son diferentes.

El centeno es principalmente cultivado y consumido en el norte de Europa. Esto hace que sea una importante fuente de fibra dietética en esta región. Los principales productos de centeno incluyen panes oscuros y amargos, pan de molde con harina de centeno tamizada, pan crujiente y hojuelas.

Se ha sugerido que el consumo de cereales de grano entero como el de centeno está asociado con la reducción de enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad cardiovascular y cierto tipo de cánceres. Además, este grano es uno de los potenciales ingredientes como materia prima de alimentos funcionales y saludables (Hamaker, 2008).

El trigo y centeno son los cereales principalmente empleados para la panificación. A diferencia del trigo que es ampliamente utilizado en el mundo, predominantemente como harina blanca de endospermo y almidón en numerosos alimentos y nuevos usos industriales, el centeno es de producción europea tradicionalmente utilizada en la producción de pan negro.

Es el cereal de invierno más resistente a condiciones adversas, y es también más resistente a plagas, y algunas enfermedades que otros cereales. Estas propiedades

han sido de interés en la producción de trigo, al que se le ha transferido la resistencia al estrés y enfermedades, así como otras características de interés agronómico. Sin embargo, las líneas de translocación resultantes son menos adecuadas para la panificación (Dendy *et al*, 2001).

1.3.3 Cebada

La cebada (*Hordeum vulgare*) es uno de los cereales más duros y tiene considerable importancia como alimento humano y animal, así como en la fabricación de cerveza (Scade, 1981). Ha estado asociada con los primeros comienzos de la agricultura. El origen más probable de los cultivos de cebada es que provienen de una especie silvestre hace 35,000-40,000 años. Los sitios arqueológicos tienen los ejemplares más antiguos de cebada que son de aproximadamente 9,000-10,000 de edad y se encontraron en lejano este. A partir de esta área el cultivo de la cebada se extendió a Europa, el oeste de Asia y al Valle del Nilo (Lorenz *et al*, 1991).

Hoy en día, la cebada es utilizada más bien como alimento para el ganado, para la obtención de malta, la elaboración de cerveza y whisky, aunque también se pueden elaborar harinas perladas o integrales, sémola y copos de cebada (Verdú *et al*, 2005). Los productos derivados de la cebada son los siguientes:

Cebada perlada. Cuando se le ha extraído la mayor parte del germen y del salvado.

- Sémola de cebada. Está molida y no tiene la cáscara exterior.
- Harina de cebada. Es la cebada perlada molida. Produce insuficiente gluten para hacer pan y durante la segunda guerra mundial se permitió añadirla a la harina de trigo.
- Copos de cebada. Están hechos con el grano aplastado.
- Malta y productos de malta. Se hacen de la cebada o del trigo germinado. Se deja germinar el grano bajo condiciones controladas. Durante este tiempo la enzima diastasa o amilasa, hidroliza la fécula convirtiéndola en malta. Los granos germinados pueden secarse y molerse para hacer harina de malta, o

bien, aplastarse y mojarse en agua filtrando la solución y concentrándola para producir extracto de malta o polvo de malta seca.

Los productos de malta son empleados por la industria de la alimentación para hacer galletas pasteles y panes especiales. También se añaden a la harina de bajo contenido diastásico para hacer pan. La malta fortalece la levadura, mejora la apariencia y mantiene el pan fresco (Scade, 1981).

La cebada es una gramínea anual que puede sembrarse en otoño o primavera. Se conocen muchas variedades botánicas a las que se les ha dado el nombre específico latino de dos términos. En realidad, todas las formas de cebada cultivadas, la forma silvestre *Hordeum spontaneum* y las formas de malas hierbas/silvestres *H. agriocrithon*, *H. lagunculiforme* y *H. paradoxon* (que son probablemente híbridos “espontáneos” entre *H. spontaneum* y las cebadas cultivadas) son variedades infértiles de la especie denominada *H. vulgare*. Las líneas puras desarrolladas comercialmente o cultivares son más o menos homogéneas genéticamente y se denominan por ejemplo como: “Atlas”, “Maris”, “Otter”, “Pipkin”, etcétera (Dendy *et al*, 2001).

1.3.4 Avena

Las avenas *Avena sativa*, *A. steritis* y *A. strigosa* constituyen un importante cereal utilizado como alimento para la especie humana y para los animales. Las avenas contienen cerca del 12-13% de proteínas, pero no forman gluten. Por consiguiente, no son adecuados para la fabricación de pan, (se puede utilizar un 5% en la mezcla de la harina de pan) pero son muy adecuados para hacer galletas (Scade, 1981).

Los efectos benéficos a la salud de los productos derivados de la avena, como la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, se han asociado a la fibra soluble, específicamente a los β -glucanos. Este efecto benéfico se relaciona al consumo de sémola y harina de avena (Gil, 2010). Los productos que se obtienen de la avena.

- La sémola de avena, o la avena a medio moler, tiene parte de la cáscara eliminada y se presenta en tres grados: gruesa, cabeza de alfiler y fina.
- Harina de avena. Se elimina algo del salvado y es molida de forma muy fina.
- Avena prensada. El grano se cuece al vapor antes de prensarlo. A veces se enriquece con tiamina.

Los productos de avena contienen ácido fítico, que se encuentra presente en el salvado, así como en los cereales integrales. El ácido fítico evita la absorción del calcio y del hierro del grano mismo, así como de otros alimentos, por lo que puede ser origen de raquitismo, a menos que se ingiera calcio y vitamina D, o que el grano sea preparado especialmente (Scade, 1981).

Los efectos benéficos a la salud por la ingesta de avena son bien conocidos y documentados. Se ha usado tradicionalmente y principalmente como harina, salvado y hojuelas, las cuales son usadas para producir gachas (avena cocida con leche o agua), pan o como cereal para el desayuno. La avena se agrega como ingrediente a otros productos para aumentar su valor agregado. Por ejemplo, se puede adicionar para promocionar que al producto al cual fue añadido tiene mejores propiedades nutrimentales, se adiciona también para mejorar el sabor o la apariencia visual, o para alcanzar un objetivo tecnológico, como mejorar la fijación de agua.

La mayoría de los nuevos ingredientes de avena son fracciones de ésta enriquecidas con salvado o β -glucanos.

Además de todas las ventajas tecnológicas y nutrimentales que tiene la avena contiene altas cantidades de grasas con ácidos grasos que son benéficos a la salud, proteínas ricas en aminoácidos y componentes fenólicos únicos, entre otros nutrimentos minoritarios. Sin embargo, mucha de la cosecha es destinada hacia la alimentación de ganado y una mínima cantidad se destina hacia alimentos y derivados para el consumo humano.

El almidón es el principal componente de almacenamiento en los granos de avena constituyendo el 60% del peso seco. Las moléculas de amilosa y amilopectina están distribuidas como gránulos dentro de las células del endospermo (Hamaker, 2008).

La avena contiene de 15-20% de proteínas y su valor nutrimental es mayor que el de otros cereales y tiene el menor contenido de prolamina. El contenido de lípidos en la avena es normalmente del 5-9% los cuales se concentran en el endospermo, mientras que en otros cereales se encuentra en el germen. Los ácidos grasos más abundantes en la avena son el palmítico (C16:0), oleico (C18:1) y linoleico (18:2) que representan del 90-95% del total de los ácidos grasos en la avena (Hamaker, 2008).

Los principales beneficios a la salud por parte de la avena se atribuyen a la fibra dietética total y a los β -glucanos. Los efectos benéficos relacionados con la fracción soluble de β glucanos incluyen la disminución del colesterol, la disminución de glucosa en la sangre post prandial y la respuesta a insulina (Hamaker, 2008).

Anteriormente la avena era incluida en la lista de los cereales causantes de los síntomas en pacientes celíacos. Sin embargo diversos estudios han demostrado que la avena no causa ningún efecto dañino en dichos pacientes. (Hamaker, 2008). No obstante puede que ciertos pacientes presenten síntomas ante el consumo de avena, por lo tanto, hasta ahora no se puede asegurar que el consumo de éste cereal sea totalmente seguro para pacientes con EC.

1.4 Estructura del grano de cereal

La estructura anatómica de los granos de cereales es básicamente similar, diferenciándose de un cereal a otro solamente en ciertos detalles. Los granos de trigo, centeno y maíz son cariósides desnudas, están formados por una cubierta externa denominada pericarpio y por la semilla. La semilla está conformada por una envoltura, el germen y el endospermo. Los granos de avena, cebada y arroz son cariósides vestidos. Contienen además del pericarpio, las glumas o cascarilla que constituyen la cáscara del grano. Cada una de las principales partes del grano

(pericarpio, envoltura de la semilla, germen y endospermo) están a su vez subdivididos en varias capas, tejidos o regiones (Ramírez *et al*, 2003).

Aunque existen diferencias en función de la especie o subespecie, todo grano de cereal está constituido básicamente por las mismas partes y en proporciones similares. La Figura 1 ilustra la estructura básica de un grano de cereal.

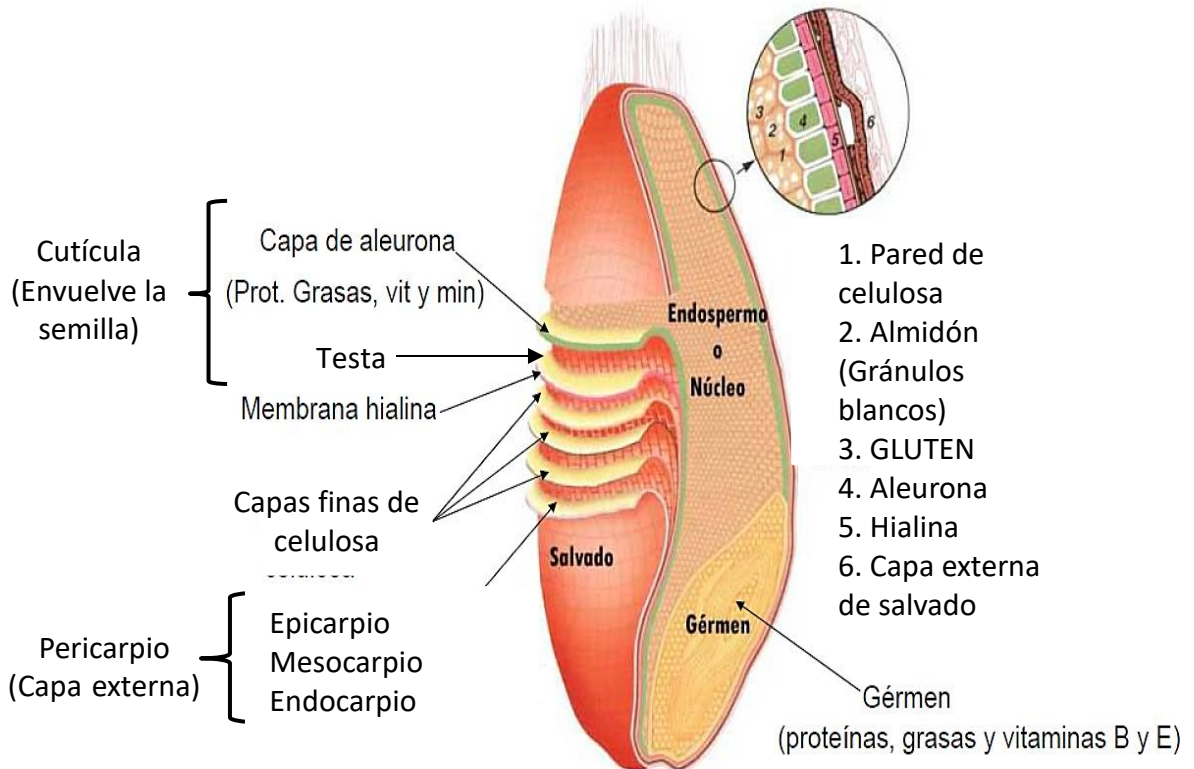


Figura 1 Estructura básica de un grano de trigo (Adaptado Girbés, 2019).

El grano de cereal denominado cariósipide, está rodeado por las glumas, que serían las “cascarillas” (cubiertas florales desde un punto de vista botánico, que no constituyen parte del grano) (Herrera *et al*, 2003) las cuales, contribuyen a una mejor conservación y sirven de protección contra agentes externos como insectos y la humedad (Ospina, 2001). En el caso del arroz, la cebada y la avena las glumas están adheridas a la cariósipide necesitándose para su separación procedimientos más sofisticados que la trilla (la cual es suficiente para el centeno y el trigo) (Herrera *et al*, 2003).

La cariósida está formada por la semilla y por el pericarpio que la rodea, estando ambas estructuras íntimamente ligadas. El pericarpio, constituido por diversas capas de células, constituye aproximadamente el 5% del peso del grano. El contenido de agua del pericarpio es muy bajo y las proteínas suponen un 5%, los minerales un 2%, la celulosa un 20%, los lípidos un 0.5% y el resto está constituido por pentosanas.

Más al interior del grano se encuentran otras capas que forman parte de la propia semilla: la cubierta o corteza de la semilla (o testa) y la epidermis nuclear. La cubierta de la semilla está a su vez conformada por diversas capas celulares (cutícula exterior gruesa, cutícula inferior fina, con una capa adicional pigmentada en algunos cereales) que presentan un espesor de 5-8 μm . La epidermis nuclear, también denominada capa hialina, tiene un espesor de unos 7 μm y se encuentra entre la capa de la semilla y la capa aleurona.

La capa de aleurona es, desde un punto de vista botánico, la capa exterior del endospermo y envuelve tanto al endospermo fuculento como al germen. Está constituida por una única capa de células de gran espesor y de composición predominantemente celulósica (en otros cereales son varias capas de células).

El germen o embrión supone únicamente un 2.5-3.5% del peso del grano y es muy rico en proteínas (25%), azúcares simples (18%), lípidos (más del 20%), vitamina E y vitaminas del grupo B, no contiene almidón. En el germen se encuentra la raíz y el tallo rudimentarios de lo que será la futura planta.

El endospermo feculento o amiláceo está constituido por tres tipos de células (periféricas, prismáticas y centrales) y supone el 80-85% del peso del grano.

El grosor de las paredes celulares de estas células varía en función de su ubicación dentro del endospermo (más gruesas más cerca de la capa de aleurona) de las especies, subespecies de cereal y va a determinar en cierto grado los usos a los que se destine el grano.

El contenido de las paredes y del interior de las células del endospermo constituirá la harina tras el proceso de molienda. Estas células contienen abundantes gránulos

de almidón, siendo el componente mayoritario de los granos de cereales. El contenido en proteína de las células del endospermo, también es considerable, determinando en gran medida las propiedades funcionales de la harina.

La presencia de glumas, pericarpio y una semilla compuesta por una capa de aleurona, germen y endospermo es común a las diferentes especies de cereales, aunque puedan existir ligeras diferencias en cuanto al grosor de las capas, composición y geometría de las células que las conforman.

En relación con lo que se conoce como salvado, separado de la semilla durante el proceso de la molienda, en el caso del trigo está formado por el pericarpio, la cubierta de la semilla, la epidermis nuclear y la capa de aleurona. Si bien pueden existir ligeras diferencias entre las especies y subespecies de cereales en cuanto a las capas que componen el salvado, la composición bioquímica y el porcentaje del peso que suponen sobre el grano son bastante similares (alrededor del 14% en trigo, 12% en avena, 9% en cebada, 8% en maíz, arroz y sorgo) (Herrera *et al*, 2003).

1.5 Composición química de los granos de cereal

La composición química de los granos de cereal es caracterizada por el alto contenido de HC. Los HC disponibles, principalmente el almidón depositado en el endospermo, entre 56-74% y fibra, localizada principalmente en el salvado, de 12-13%. El segundo grupo importante de constituyentes son las proteínas que caen dentro de un intervalo de 8-11%. Con la excepción de la avena (~7%), los lípidos pertenecen al menor constituyente (2-4%) junto con los minerales (1-3%). El contenido relativamente alto de vitaminas B es, en particular, de relevancia nutricional. Con respecto a la estructura y las cantidades de los constituyentes químicos, existe una notable diferencia entre cada cereal, e incluso dentro de especies y variedades de un cereal. Estas diferencias afectan directamente la calidad de los productos hechos de granos de cereal (Koehler *et al*, 2013).

En la Tabla 3 se pueden encontrar los valores aproximados de la composición química de diferentes granos de cereal, calculados como porcentaje y en ppm.

Tabla 3 Composición química de los granos de cereal (valores aproximados).

	Trigo	Centeno	Maíz	Cebada	Avena	Arroz	Mijo
	g/100 g						
Humedad (%)	12.6	13.6	11.3	12.1	13.1	13.0	12.0
Proteína (N x 6.25) (%)	11.3	9.4	8.8	11.1	10.8	7.7	10.5
Lípidos (%)	1.8	1.7	3.8	2.1	7.2	2.2	3.9
HC disponibles (%)	59.4	60.3	65.0	62.7	56.2	73.7	68.2
Fibra dietética (%)	13.2	13.1	9.8	9.7	9.8	2.2	3.8
Minerales (%)	1.7	1.9	1.3	2.3	2.9	1.2	1.6
	mg/Kg						
Vitamina B ₁ (tiamina) (ppm)	4.6	3.7	3.6	4.3	6.7	4.1	4.3
Vitamina B ₂ (riboflavina) (ppm)	0.9	1.7	2.0	1.8	1.7	0.9	1.1
Nicotinamida (ppm)	51.0	18.0	15.0	48.0	24.0	52.0	18.0
Vitamina B ₆ (ppm)	12.0	15.0	6.5	6.8	7.1	17.0	14.0
Ácido fólico (ppm)	0.9	1.4	0.3	0.7	0.3	0.2	0.4
Tocoferoles totales (ppm)	41.0	40.0	66.0	22.0	18.0	19.0	40.0

(Koehler *et al*, 2013)

El HC mayoritario es el almidón (55-70%) seguido por los menos abundantes que son los arabinosilanos (1.5-8%), β -glucanos (0.5-7%), azúcares (~3%), celulosa (~2.5%) y glucofructanos (~1%).

El almidón se produce únicamente en el endospermo y está presente en forma granular. Consiste en dos homoglicanos insolubles en agua: amilosa y amilopectina. El almidón en los cereales está compuesto por 25-28% de amilosa y

72-75% de amilopectina (Koehler *et al*, 2013). La amilosa y la amilopectina presentan diferencias estructurales que a continuación se presentan en la Figura 2.

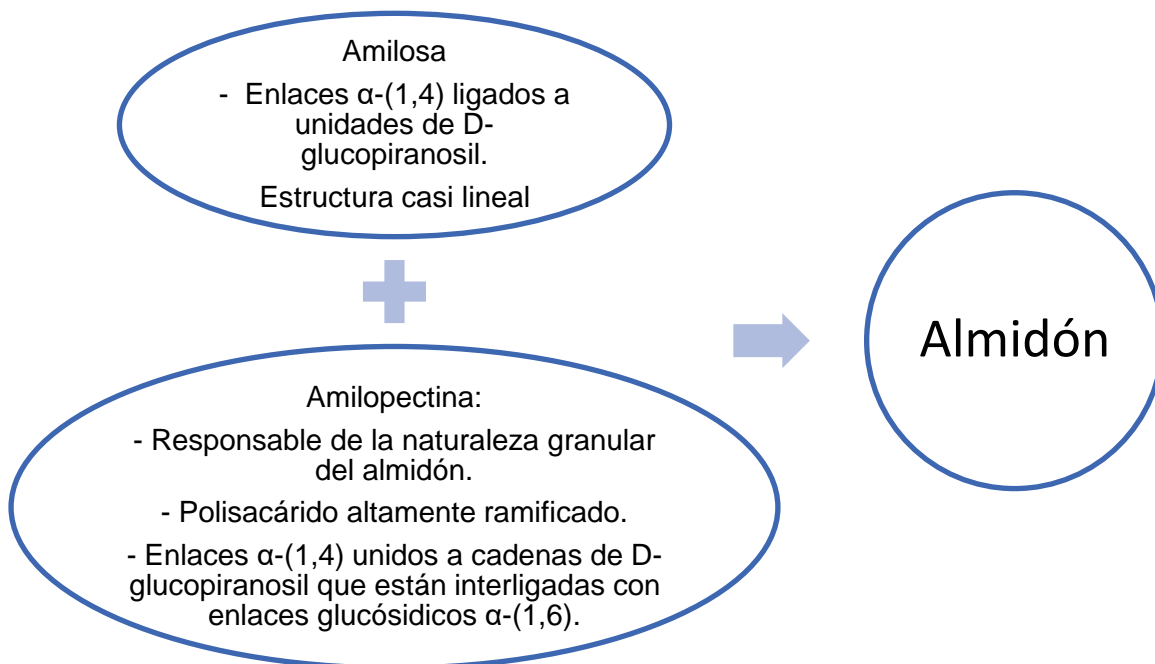


Figura 2 Composición química del almidón (Adaptado de Koehler *et al*, 2013).

1.6 Gluten

Las primeras proteínas en ser descritas en las plantas son las del gluten de trigo. Antes se pensaba que las proteínas únicamente estaban presentes en los productos de origen animal. En 1810 Taddei introdujo el término “gliadina” para referirse a la fracción del gluten que es soluble en solución alcohólica y el término “glutenina” la otra proteína que permanecía después de la extracción de la gliadina (Pomeranz, 1989).

El gluten es una glucoproteína presente principalmente en trigo, cebada y centeno. Está constituido por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características físicoquímicas en: prolaminas (solubles en alcohol), gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), globulinas y albúminas. La gliadina, principal estimulante antigénico en los pacientes con susceptibilidad genética para padecer la enfermedad celiaca (EC), es una prolamina rica en glutamina y prolina y es la

responsable de darle elasticidad y textura a las harinas. Hasta ahora se ha considerado que las gluteninas son inocuas, aunque estudios recientes señalan que las de peso molecular elevado pueden exacerbar los síntomas en algunos enfermos celíacos. La hidrólisis incompleta de la gliadina, por la deficiencia natural de enzimas en el intestino humano, condiciona la formación de segmentos peptídicos de diferente tamaño que, en condiciones apropiadas, son capaces de ejercer efectos nocivos en la mucosa del intestino. Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o altamente inmunogénicos. De cualquier forma, deben de atravesar la barrera intestinal para ejercer sus efectos nocivos (Cobos *et al*, 2017).

El gluten posee la característica de unir los gránulos de almidón hidratados del cereal y crear una red proteínica tridimensional, lo que da origen a una masa flexible y elástica. Esto se basa en su alto contenido de grupos sulfhídrido (-SH) procedentes de la cisteína que son muy reactivos y se oxidan generando enlaces disulfuro (-S-S-), tanto dentro de la propia molécula de proteína (intramoleculares), como con proteínas adyacentes (intermoleculares). Estas uniones son la base de la estructura ya que unen proteínas. Debido al gran número de estos enlaces, con el amasado se reacomodan y alinean para integrar capas flexibles de proteínas que se estiran como un resorte durante el esponjamiento del pan. La glutenina es responsable de la fuerza o tenacidad de la masa, mientras que la gliadina, de la elasticidad (Badui, 2012).

La única propiedad funcional del gluten deriva de sus componentes proteínicos mayoritarios, gliadina, glutenina y el residuo proteínico insoluble, estas fracciones están presentes en una proporción 3:3:4. La desnaturalización térmica conduce a un incremento del residuo insoluble y un decremento de la fracción de las gliadinas. Las gliadinas son proteínas de la cadena polipeptídica simple. Las gluteninas comprenden muchas cadenas polipeptídicas unidas por enlaces disulfuro (Pomeranz, 1989).

La composición de aminoácidos del gluten es como el de las proteínas de almacenamiento de los cereales, caracterizada por contenidos relativamente altos

de glutamina, prolina y aminoácidos hidrofóbicos como la cisteína, y un bajo contenido de aminoácidos con grupos laterales ionizables como ácido glutámico.

Las proteínas del gluten se dividen frecuentemente en fracciones de solubilidad aproximadamente iguales, las gliadinas que son solubles en soluciones alcohol-agua y las gluteninas que son insolubles en soluciones alcohol-agua, pero parcialmente solubles en otros disolventes (Pomeranz, 1989).

El grano de trigo está constituido por proteínas con funciones estructurales o metabólicas y proteínas de reserva (gluten). Estas últimas tienen como función proveer de sustancias nutritivas y aminoácidos a la plántula en los primeros estados del desarrollo. De acuerdo con la clasificación original de Osborne basada en las diferencias de solubilidad de las proteínas del grano de trigo, éste estaría compuesto de albúminas, globulinas, prolaminas (gliadinas) y glutelinas (gluteninas). El gluten representa el 80% del total de proteína del grano y estaría formado por gliadinas y gluteninas, que presentan propiedades fisicoquímicas diferentes debido a su distinta habilidad para formar polímeros. Mientras que las gliadinas son monoméricas, las gluteninas se ensamblan en polímeros, estabilizados por puentes disulfuro que las mantienen físicamente unidas entre sí, formando enormes agregados de tamaño variable. Estas proteínas son las más grandes que se conocen en la naturaleza (Saez *et al*, 2013). En la Figura 3 se representa la composición que tiene el gluten del trigo.

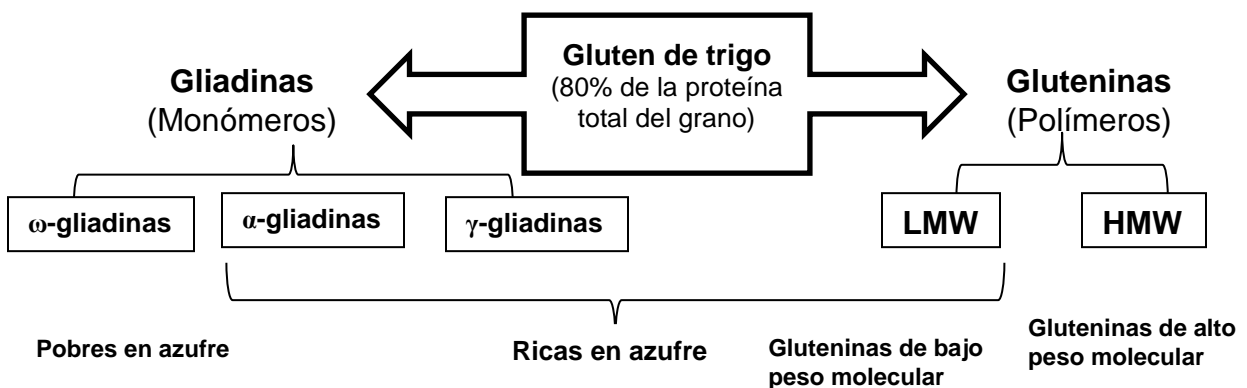


Figura 3 Composición del gluten de trigo (Adaptado de Saez *et al*, 2013).

Las proteínas del gluten de trigo son ricas en los aminoácidos prolina (15%) y glutamina (30%) y presentan contenidos inusualmente bajos de ácido aspártico y glutámico. La elevada cantidad de prolina es la causa de que las proteínas del gluten sean difícilmente digeridas por las proteasas gastrointestinales, resultando en péptidos relativamente grandes que se acumulan en el intestino delgado. Estos péptidos son sustratos perfectos para la deaminación de residuos de glutamina en glutamato mediada por la transglutaminasa (TG), fundamental para la creación de epítomos estimuladores de linfocitos T implicadas en la EC (Saez *et al*, 2013).

Las gliadinas son, sin duda, el principal componente tóxico del gluten, especialmente las α -gliadinas y γ -gliadinas ya que la mayoría de las células T CD4+ específicas de DQ2 (o DQ8) derivadas de biopsias del intestino delgado de pacientes celíacos parecen reconocer esta fracción. Durante los últimos años, con base en la capacidad de estimular la proliferación de linfocitos T, se han identificado epítomos inmunotóxicos en las proteínas del gluten de trigo y otras gramíneas (Saez *et al*, 2013).

La fracción de gliadinas del gluten es, con diferencia, mayoritariamente responsable de la EC. Puesto que son los epítomos inmunogénicos los que inducen la respuesta autoinmunitaria que da lugar a la EC, la toxicidad de cada una de las variantes de las proteínas del gluten vendrá determinada por el tipo y número de aquellos que contenga. Un péptido en particular, el 33-mer de α -gliadina (residuos 57-89), altamente resistente a la proteólisis, contiene 6 epítomos reconocidos por linfocitos T lo que le convierte en un contribuyente principal a la inmunotoxicidad del gluten (Saez *et al*, 2013).

1.6.1 Digestión del gluten

Los principales componentes proteicos que caracterizan el gluten son los polímeros de glutenina y los monómeros de gliadina. Las gluteninas se pueden subdividir en proteínas de bajo y alto peso molecular, mientras que las gliadinas contienen proteínas α -, β -, γ - y ω -. Tanto las gluteninas como las gliadinas se caracterizan por

una alta cantidad de prolinas (20%) y glutaminas (40%) que las protegen de la degradación completa en el tracto gastrointestinal y dificulta su digestión.

Actualmente, la cadena de eventos por la cual la gliadina desencadena el inicio de la enfermedad clínica plantea como hipótesis lo siguiente: después de la ingestión oral, los péptidos de gliadina parcialmente digeridos interactúan con la mucosa del intestino delgado y desencadenan una respuesta inmunitaria innata caracterizada por la liberación de interleucina-8 (IL) e IL-15 de las células del epitelio y las células dendríticas de la lámina propia dendríticas. IL-8 es un potente quimioatrayente y su producción conduce al reclutamiento inmediato de neutrófilos en la lámina propia, mientras que la liberación de IL-15 induce apoptosis de enterocitos a través de células NKG2D⁺. Los péptidos de gliadina específicos interactúan con los receptores CXCR3 expresado en el lado apical del epitelio. Esta interacción desencadena la liberación de zonulina para aumentar el tráfico de antígenos. Los péptidos de gliadina se trasladan luego a la lámina propia donde son deamidados por la transglutaminasa tisular (tTG). En consecuencia, a la deamidación, los péptidos interactúan con macrófagos y células dendríticas de la submucosa intestinal. El siguiente Th1/Th17 conduce a la respuesta inmunitaria adaptativa impulsada y caracterizada por una alta producción de citoquinas proinflamatorias IFN- γ , factor α de necrosis tumoral (TNF- α) e IL-17, que aumentan la permeabilidad intestinal y provocan daños en la mucosa (Figura 4). (Serena *et al*, 2015).

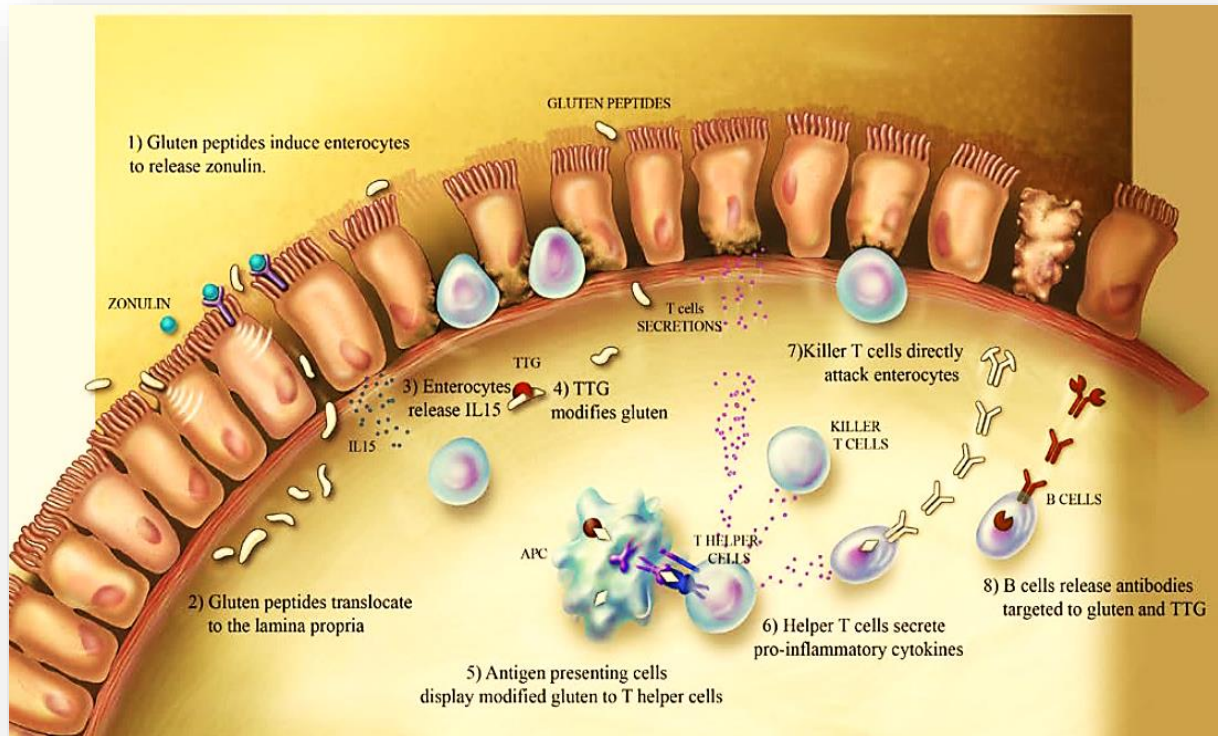


Figura 4 Mecanismos por los cuales el gluten ingerido desencadena la EC (Serena *et al*, 2015).

El gluten digerido interactúa con las células epiteliales en el intestino delgado y desencadena la interrupción de las uniones estrechas. Los péptidos del gluten inducen a los enterocitos a liberar zonulina, además de secreciones de células T (1). El consiguiente aumento de la permeabilidad intestinal conduce a la translocación de péptidos de gluten a la lámina propia (2) donde inducen la producción de IL-15 (3). En la lámina propia, los péptidos de gluten están modificados por las enzimas tTG (4) y desencadenan una respuesta inmunitaria adaptativa (Serena *et al*, 2015). Las células presentadoras de antígeno presentan al antígeno (gluten) a las células T colaboradoras (5), a su vez las células T colaboradoras secretan citoquinas proinflamatorias (6) mientras que las células T asesinas o células T citotóxicas atacan directamente al enterocito (7) y las células B liberan anticuerpos dirigidos al gluten y a las tTG (8).

Varios epítomos se han descrito y asociado, respectivamente, con el incremento en la permeabilidad del intestino, actividades citotóxicas o inmunomoduladoras. Tres de ellos son el péptido citotóxico, péptido permeable del intestino y péptido liberador de IL-8, éstos presentan una fuerte resistencia proteolítica durante la digestión (Serena *et al*, 2015).

Capítulo II. Trastornos relacionados al consumo de gluten

El término trastornos relacionados con el gluten (TRG) se refiere a un espectro de diversas manifestaciones clínicas desencadenadas por la ingestión de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Incluyen manifestaciones intestinales y extraintestinales. La enfermedad más conocida y mejor caracterizada dentro de este espectro es la EC también conocida como enteropatía sensible al gluten. Los síntomas clásicos de la EC como la hinchazón abdominal, pérdida de peso, diarrea, anemia y malabsorción, no siempre son característicos de la enfermedad ya que, algunos pacientes pueden presentar dichos síntomas mínimos o ausentes, pero con diversas manifestaciones extraintestinales que afectan a otros órganos como la piel y el sistema nervioso. (Hadjivassiliou *et al*, 2015).

Los TRG son enfermedades complejas inmunitarias que afectan a alrededor de 1 a 7% de la población general. Se nombran según los síntomas clínicos y el tipo de respuesta inmunitaria, por ejemplo, alergia al trigo (AT), EC, ataxia por gluten (AG), dermatitis herpetiforme (DH) y SGNC (Lammers *et al*, 2018).

En este capítulo se describirán la diversidad de condiciones inducidas por el consumo de gluten. En la Figura 5 se presenta una propuesta de nomenclatura y clasificación de los padecimientos que se presentan en personas sensibles.

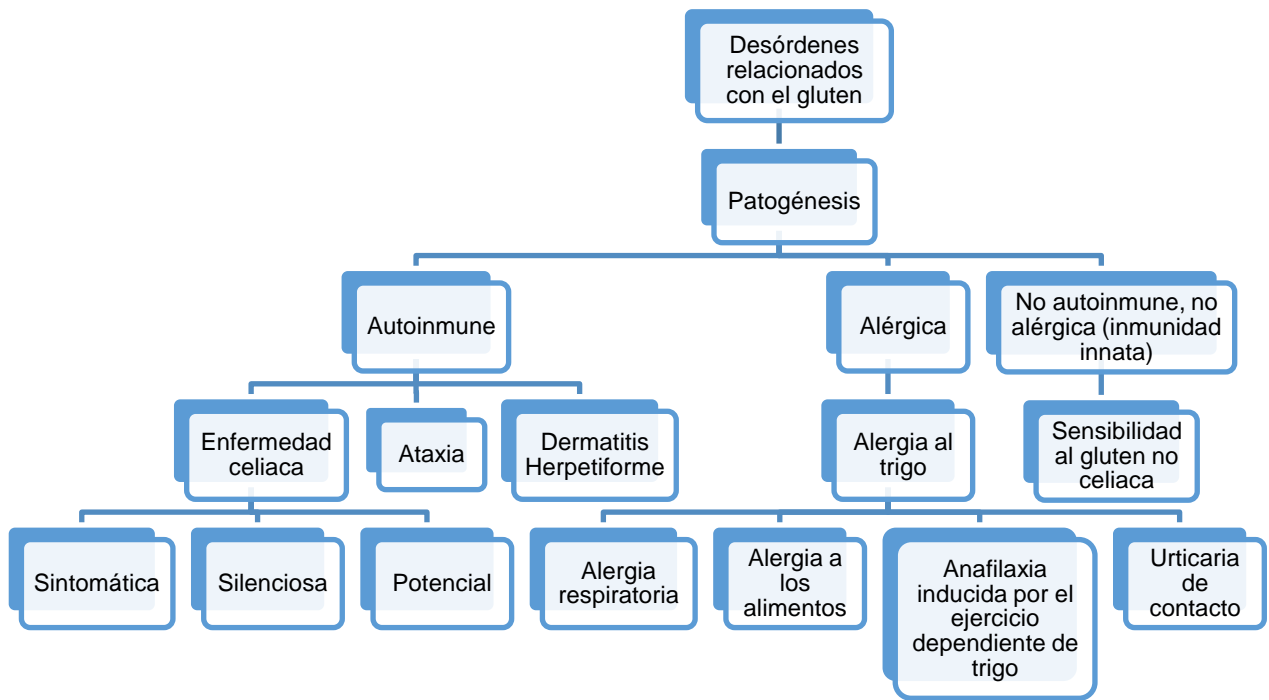


Figura 5 Propuesta de nomenclatura y clasificación de los diversos trastornos relacionados con el gluten (Sapone *et al*, 2012).

La Figura 6 representa el periodo en el cual las personas sensibles al gluten presentan síntomas después a la exposición y con qué tipo de reacción inmunitaria están relacionados.

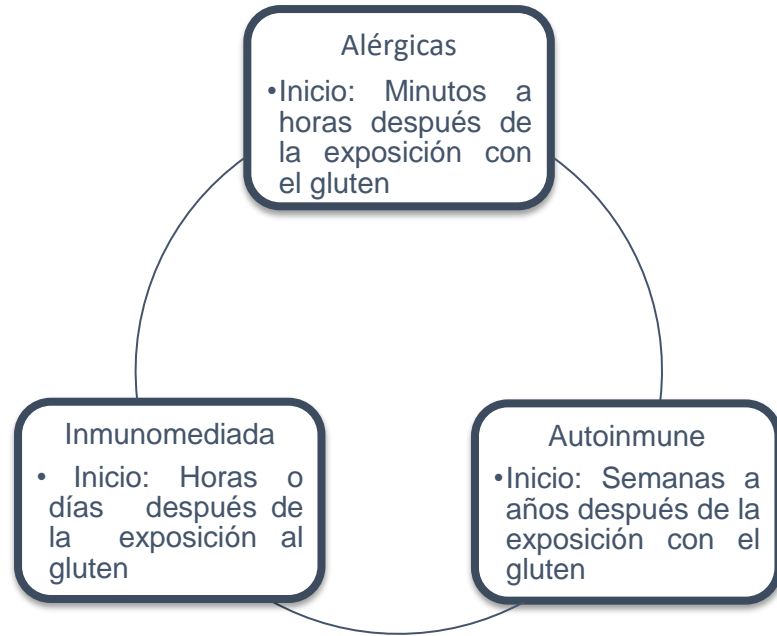


Figura 6 Diferentes tipos de reacciones relacionadas con la exposición del gluten en la dieta (Adaptado de Sapone et al, 2012).

En relación con las Figuras 5 y 6 se clasificará este capítulo de acuerdo con el tipo de reacción que se presenta en el organismo de las personas sensibles a la exposición al gluten y los diferentes padecimientos con los cuales están relacionados.

2.1 Reacción alérgica

La reacción alérgica es una reacción de hipersensibilidad que presentan algunas personas predispuestas genéticamente, quienes, frente a estímulos habitualmente bien tolerados por la población general, manifiestan una serie de síntomas que caracterizan las enfermedades alérgicas (López, 1999).

En la reacción alérgica intervienen diferentes células y productos derivados de ellas. La célula central de la reacción es el mastocito que junto al basófilo constituyen las llamadas *células cebadas*, dado que en el citoplasma existen gránulos gruesos que contienen sustancias llamadas *mediadoras* de la reacción alérgica (histamina,

triptasa, etc) que tienen un papel principal en el inicio de ésta. De la membrana del mastocito derivan así mismo otras sustancias principalmente, prostaglandinas y leucotrienos, de la misma importancia en la reacción.

La liberación de los mediadores tiene lugar como consecuencia de la unión del alérgeno con la reagina o inmunoglobulina E (IgE) específica, que previamente se ha unido al mastocito, al tener este receptor de alta afinidad para esta inmunoglobulina. La producción de IgE está regulada por dos subclases de linfocitos T cooperadores, llamadas Th1 y Th2. De estos linfocitos derivan IL que junto con las que proceden de otras células y algunos de los mediadores de los mastocitos tienen la finalidad de atraer al lugar de la reacción a células que participan de forma activa en la reacción alérgica tardía, que es inflamatoria propiamente dicha (eosinófilos, neutrófilos, plaquetas). En conjunto las IL y otro grupo de sustancias relacionadas reciben el nombre de *citocinas* (López, 1999).

Las alergias alimentarias (AA) comprenden una serie de reacciones adversas provocadas por el consumo de determinados alimentos y que tienen en su origen una disfunción del sistema inmunitario. La AA representa una respuesta anormal del sistema inmunitario de la mucosa intestinal a antígenos liberados en el tracto digestivo (Faedo *et al*, 2012).

2.1.2 Reacción alérgica al trigo

La reacción alérgica al trigo (AT) se define como una reacción inmunitaria adversa a las proteínas de trigo. Dependiendo de la ruta del alérgeno, la exposición y los mecanismos inmunitarios subyacentes la AT ésta se clasifica como AA clásica que afecta a la piel, tracto gastrointestinal o tracto respiratorio; anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo (AIEDT); asma ocupacional (asma de panadero) y rinitis; y urticaria de contacto. Los anticuerpos IgE juegan un papel central en la patogenia de estas enfermedades.

Las AA provocadas por el consumo de trigo se dividen en AT dependiente y no dependiente de IgE. Uno de los síndromes de la AT también es la AIEDT. En la última clasificación de la EAACI (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica) ha sido reconocida como una forma independiente de AT (Czaja-Bulsa *et al*, 2017), sin embargo, se discutirá en este capítulo.

La AT es un trastorno de AA a una o más proteínas que se encuentran en el trigo, que pueden ser o no mediadas por IgE. Es una de las AA más comunes en los niños. Los estudios epidemiológicos reportan una prevalencia de AT en niños de alrededor del 0,4%. Se ha informado que la AT, después de la alergia a la leche de vaca y al huevo, es la tercera AA más frecuente. Cuando la AT es mediada por IgE provoca afectaciones en la piel, vías respiratorias y tracto gastrointestinal y en casos más graves, anafilaxis. Esto también puede ocurrir como una AIEDT debido a la combinación de ingestión de trigo antes de la actividad física.

Los alérgenos involucrados son los inhibidores de la α -amilasa pero, las gliadinas se han incluido como alérgenos importantes en la patogénesis de la AT, y diferentes clases parecen ser involucradas en la respuesta de IgE, como las ω , 5-gliadinas. Los síntomas de la AT se desarrollan dentro de minutos a horas después de la ingestión de gluten, típico de una alergia mediada por IgE, e incluyen picazón e hinchazón en la boca, nariz, ojos y garganta; erupción cutánea o hinchazón; sibilancias en el tracto respiratorio; síntomas gastrointestinales como calambres, hinchazón y diarrea (Valenti *et al*, 2017).

Con respecto a otras AA, el estándar de oro para el diagnóstico de la AT es un desafío alimentario ciego, controlado con placebo, pero se asocia con un riesgo de anafilaxia. La resolución de síntomas, con una DLG, suele confirmar una sospecha del diagnóstico de la AT (Valenti *et al*, 2017).

La AT se observa principalmente en niños, éstos sufren de dermatitis atópica de moderada a severa y la ingesta de trigo puede provocar obstrucción bronquial,

náuseas y dolor abdominal, o en casos graves anafilaxia sistémica. En adultos la AA por ingerir trigo es frecuente y su variante más común es la AIEDT, donde los síntomas resultan de la combinación de ingesta de alimentos y ejercicio físico. En adultos los síntomas de la AA gastrointestinal pueden ser leves y difíciles de reconocer, los más comunes son la diarrea y la hinchazón.

Muchas proteínas alergénicas están implicadas en AT y la última versión actualizada de la OMS / IUIS de la base de datos de nomenclatura de alérgenos describe 21 diferentes alérgenos del trigo. Aunque algunos alérgenos aparecen asociados principalmente a síntomas respiratorios (α -amilasa/inhibidor de la tripsina), AA (lípidos no específicos de transferencia de proteína (nsLTP), gliadinas), AIEDT (ω -5 gliadina), o urticaria de contacto (gluteninas HMW) (Elli *et al*, 2015).

La AT es también uno de los trastornos relacionados con la ingesta de gluten. Es importante tener en cuenta que, aunque la AT pertenece a este grupo, todas sus formas se derivan únicamente por el efecto adverso de las proteínas del trigo (incluidas las proteínas del gluten). Por lo tanto, el tratamiento se basa únicamente en la eliminación de granos de trigo (Czaja-Bulsa *et al*, 2017).

El tratamiento básico para la AT es proporcionar a los pacientes una lista de productos que contienen trigo. En este padecimiento los pacientes generalmente pueden tolerar otros granos de cereal. Para protegerse contra reacciones por exposición accidental, el autoinyector de epinefrina debe ser prescrito para pacientes que tienen antecedentes de reacciones sistémicas.

La AT es una condición temporal que generalmente se resuelve tras la eliminación del trigo en la dieta. La duración varía y depende de la severidad de la reacción, la cantidad detonadora de trigo, y el cumplimiento de estricta eliminación (Burkhardt *et al*, 2017).

2.1.3 Anafilaxia por trigo dependiente del ejercicio

La anafilaxia es una enfermedad generalizada potencialmente mortal o una reacción de hipersensibilidad sistémica que involucra varios órganos y sistemas, particularmente piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular (Scherf *et al*, 2015).

La AIEDT es una reacción de tipo inmediato mediada por IgE incluyendo una serie de síntomas provocados después de la ingestión del alimento. La respuesta alérgica cambia con la edad: reacción de tipo inmediato y dermatitis atópica son comunes en los bebés, pero la AIEDT es frecuente en la adolescencia y adultez. La AIEDT es una forma peculiar de AA donde una ingesta de alimentos por sí sola no induce los síntomas. Sin embargo, los síntomas alérgicos son provocados cuando se agregan factores desencadenantes como el ejercicio tras la ingestión del alimento. Los síntomas aparecen generalmente en la piel, membrana mucosa, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal y, como anafilaxis en una alta incidencia. Se sabe que los síntomas dependen de la cantidad de alimento ingerido. La combinación de la ingesta de comida fue necesaria en algunos casos de AIEDT para provocar síntomas. En muchos casos se reporta ejercicio extenuante, tales como jugar baloncesto, tenis o correr, desencadena anafilaxis tras ingerir alimento de forma específica. Sin embargo, el ejercicio más suave a menudo induce los síntomas. Los factores desencadenantes en AIEDT incluyen la condición general del paciente, drogas, alcohol, condiciones atmosféricas y estacionales; además del ejercicio. La fatiga, frío y falta de sueño parecen afectar el desarrollo de la anafilaxia. La ingesta de aspirina ha sido bien documentada como un factor para inducir síntomas o provocar síntomas más severos en comparación con los síntomas sin aspirina. La aspirina también induce síntomas en combinación con la ingesta de alimentos incluso sin ejercicio (Morita *et al*, 2009).

La AIEDT es rara, pero es una alergia potencialmente grave a los alimentos que ocurre exclusivamente cuando la ingestión de trigo se acompaña de un aumento de

cofactores. Los pacientes con AIEDT suelen presentar urticaria generalizada, angioedema, disnea, obstrucción del tracto respiratorio superior, síntomas gastrointestinales, hipotensión, y si es extensa, broncoespasmo, colapso vascular y shock anafiláctico (Scherf *et al*, 2015).

El gluten de trigo ha sido especulado como causante de la AIEDT. Como resultado del incremento de pacientes con AIEDT los alérgenos de trigo han sido intensamente investigados. La ω -5 gliadina ha sido recientemente identificada como un alérgeno importante en el análisis de la AIEDT. Usando un panel de gliadinas purificadas y gluteninas revelaron que aproximadamente el 80% de los pacientes con AIEDT tiene anticuerpos IgE que reaccionan a la ω -5 gliadina y el resto de los pacientes a gluteninas de alto peso molecular (Morita *et al*, 2009)

Los mecanismos precisos de la AIEDT siguen sin estar claros; ejercicio y otros cofactores podrían aumentar la permeabilidad de los alérgenos gastrointestinales y la osmolalidad, redistribuir el flujo de la sangre, o bajar el umbral para la desgranulación de los mastocitos mediada por IgE. El diagnóstico es realizado con base en la historia del paciente en combinación con pruebas cutáneas de alergia, determinación de anticuerpos séricos IgE específicos del trigo, prueba de activación de basófilos, liberación de histamina prueba, y / o ejercicio de prueba de desafío.

Los datos de los estudios epidemiológicos informan que los cofactores pueden participar en hasta el 58% de todas las reacciones anafilácticas. El ejercicio es el cofactor mejor caracterizado y descrito, mientras que otros cofactores aceptados y bien documentados son infecciones, medicamentos inflamatorios no esteroides, aspirina y alcohol. Aunque los cofactores son mencionados frecuentemente, solo casos individuales o estudios pequeños se han publicado y el impacto de los cofactores en el umbral y la gravedad de una reacción alérgica en la ingesta de alimentos dañinos.

El cofactor predominante y más importante es la actividad física. En muchos pacientes ejercicios extenuantes como correr, bailar o el ciclismo, desencadenan la

anafilaxia después de la ingesta de alimentos pero, ejercicios menos intensos como caminar o la jardinería pueden ser suficientes (Scherf *et al*, 2015).

La AIEDT es la entidad mejor caracterizada dentro del espectro de anafilaxias dependiente de alimentos inducidas por el ejercicio, pero poco se sabe sobre el papel de los cofactores porque nunca han sido evaluados sistemáticamente a mayor escala (Christensen *et al*, 2018).

Los síntomas de la AIEDT generalmente son provocados por la actividad física de una a cuatro horas después de la ingesta de trigo, pero el inicio tardío puede ocurrir en casos raros. La frecuencia de los eventos de la AIEDT varía de paciente a paciente y va desde un episodio singular a múltiples episodios. Las manifestaciones clínicas y la severidad de las reacciones alérgicas de urticaria a la anafilaxia también varían.

El tratamiento agudo incluye la aplicación de adrenalina o antihistamínicos. El tratamiento más recomendable es una DLG. En los casos menos severos una limitación estricta de la ingestión de trigo antes del ejercicio y evitar otros cofactores pueden ser suficiente (Scherf *et al*, 2015).

2.2 Reacción inmunomediada

La inmunidad innata o inespecífica se refiere a las defensas que existen al momento de nacer. Siempre están presentes y disponibles para proporcionar respuestas rápidas que protegen al individuo contra la enfermedad. Este tipo de inmunidad no contiene un componente de memoria; es decir, no puede recordar un contacto anterior con una molécula extraña. Entre los componentes de la inmunidad innata están los de la primera línea de defensa (la piel y las mucosas) y los de la segunda línea de defensa (las células *natural killer* (NK) y los fagocitos, la inflamación, la fiebre y las sustancias antimicrobianas). Las respuestas inmunitarias innatas

representan el sistema de advertencia temprano de la inmunidad adquirida. (Tortora *et al*, 2007).

Las barreras físicas son la piel y las mucosas; las secreciones que efectúan un lavado y una limpieza continuos de las superficies mucosas, y los cilios, que contribuyen a la eliminación de los detritos y los cuerpos extraños. Los componentes celulares son los neutrófilos, los eosinófilos y los mastocitos, así como las ya mencionadas NK (Peakman *et al*, 2011).

En el sistema inmunitario innato las células NK que representan la tercera población principal de linfocitos, cumplen un papel fundamental. Estas células regulan el desarrollo de la inmunidad específica a través de la secreción de citoquinas.

En la inmunidad innata las células NK juegan papeles fundamentales, éstas constituyen un subconjunto de linfocitos granulares grandes, con notorias propiedades citotóxicas. Se les llama asesinas “naturales” porque no necesitan reconocer un antígeno específico antes de actuar. Estas células no tienen memoria inmunitaria y son dependientes del sistema inmunitario adaptativo. Constituyen aproximadamente el 15% de las células blancas de la sangre humana (Ferrerira *et al*, 2005).

La respuesta inflamatoria se desencadena por mediadores químicos que interactúan de manera parcialmente conocida. La inmunidad innata estimula la respuesta de la inmunidad adquirida contra agentes extraños y puede influenciar la naturaleza de esta respuesta para optimizarla frente a diferentes tipos de moléculas o agentes ajenos al cuerpo (Gaete *et al*, 2005).

2.2.1 Sensibilidad al gluten no celiaca

La SGNC es el término utilizado para describir una condición clínica en el cual los síntomas son extra e intestinales y está relacionado con la ingesta de gluten, estos

síntomas mejoran o desaparecen cuando el gluten es retirado de la dieta. Los individuos afectados pueden ser niños y en la mayoría de los casos son adultos (Valenti *et al*, 2017).

La SGNC también se conoce como sensibilidad al trigo no celiaca es un síndrome clínico caracterizado por ambos síntomas: intestinales y extraintestinales. Es importante tener en cuenta que el trigo y otros cereales, además de gliadina, contienen una serie de otros componentes potencialmente bioactivos que pueden causar síntomas gastrointestinales, como los inhibidores de la amilasa tripsina (IAT), y los ODMPF. Un gran número de pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) parecen responder a la dieta libre de gluten (DLG), sugiriendo que los alimentos que contienen gluten pueden ser un desencadenante para el SII.

A pesar de la fascinación por el gluten, muchos expertos han sugerido que el término SGNC sea reemplazado por "sensibilidad al trigo no celíaco" porque no está claro que el gluten sea la causa subyacente de los síntomas. Se han propuesto diversos mecanismos posibles, incluyendo la participación de ODMPF, IAT y el efecto placebo.

Los ODMPF son HC de cadena corta que son osmóticamente activos, son deficientes o absorbidos lentamente en el intestino delgado, son sometidos fácilmente a la fermentación bacteriana por bacterias colónicas, y puede causar síntomas gastrointestinales en algunos pacientes con SII.

Debido a que el trigo contiene ODMPF (particularmente fructanos), ha existido la especulación de que los ODMPF, en lugar del gluten, pueden ser la causa de los síntomas que dicha enfermedad gastrointestinal ocasiona en los pacientes (DeGeorge *et al*, 2017). Además del gluten, otras proteínas del trigo y los mal absorbidos ODMPF, IAT y las aglutininas del germen de trigo pueden contribuir a los síntomas. En este sentido, tales pacientes se parecen a aquellos que tienen SII y sugieren una superposición entre las dos condiciones. Tal concepto es apoyado

por un estudio reciente en sujetos con SII que mostraron mejoría con una DLG y recurrencia de síntomas tras el consumo de trigo (Burkhardt *et al*, 2018).

Cuando un individuo con SGNC se expone al gluten experimenta un aumento de la permeabilidad intestinal, pero, no tan profundamente como en pacientes con la EC. No está del todo claro como las bases moleculares del gluten inducen el aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal. Sin embargo, se han identificado péptidos de α -gliadina que interactúan con el epitelio intestinal a través del receptor CXCR3, causando la liberación de zonulina, una molécula que regula la permeabilidad en el intestino.

Se ha demostrado que la ingesta de gluten puede provocar síntomas gastrointestinales en pacientes sin la EC, específicamente, pacientes con SII con predominio de diarrea. Los pacientes con SII con predominio de diarrea, en particular aquellos con los genotipos HLA-DQ2 y / o DQ8, tenían evacuaciones intestinales más frecuentes por día en una dieta que contiene gluten, y esta dieta se asoció con un aumento de la permeabilidad del intestino delgado (Aufiero *et al*, 2018).

El concepto de SGNC fue descrito por primera vez en 1978, reportando que algunos pacientes presentaban dolor abdominal y diarrea sin lesiones histológicas duodenales que mejoraban después de una DLG.

Como se ha mencionado, el gluten representa el 75-80% de las proteínas del trigo y comprende 2 grupos principales: la glutenina y las gliadinas. Debido a su secuencia de aminoácidos, las proteínas del gluten son parcialmente resistentes a la digestión en el tracto gastrointestinal superior, por lo tanto, dan como resultado la formación de diversos péptidos con un alto grado de inmunogenicidad potencial en el intestino delgado (Casella *et al*, 2018).

A diferencia de la EC, los estudios en SGNC no han mostrado evidencia de aumento de la permeabilidad intestinal o cambios en el sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, se tiene cierta certeza de que el gluten puede causar síntomas por la participación del sistema inmunitario innato con indicio de aumento de receptores tipo peaje en pacientes con SGNC (DeGeorge *et al*, 2017).

La mitad de los pacientes con SGNC presentan los genes que codifican moléculas DQ2 o DQ8 en su sistema antígeno leucocitario humano (HLA). También se ha reportado que los genes HLA-DQ2 se observan con frecuencia en pacientes con SGNC y con el SII con predominio de diarrea. Los genes que codifican las moléculas DQ2 o DQ8 (sus marcadores son comúnmente utilizados en el diagnóstico de la enfermedad) están presentes en el 95% de pacientes con EC. Resultados negativos para HLA-DQ2 y HLA-DQ8 excluye el diagnóstico de la EC en al menos el 95% (> 95% predictivo valor negativo). Estos genes también están presentes en personas sanas (30%), pero con menos frecuencia que en el caso de los pacientes con SGNC (50%) (Czaja-Bulsa, 2015).

Las manifestaciones gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal e hinchazón son los síntomas más comunes. Sin embargo, el individuo puede presentar dolor de cabeza, fatiga, osteopenia o manifestaciones cutáneas. La enfermedad muestra características clínicas peculiares en comparación con la EC, como la aparición inmediata de síntomas después de la ingestión de trigo seguido de una pronta respuesta a una DLG. Simultáneamente se presenta atrofia vellosa y los marcadores serológicos de la EC están ausentes. Existe la hipótesis de que la inmunidad innata es la que participa y hay una respuesta inmunitaria a los constituyentes del trigo que no sean gluten (IAT) (Ierardi *et al*, 2018). Se pueden desarrollar erupciones en la piel en forma de dermatitis inespecífica y puede parecerse a un eccema atópico o psoriasis. En algunos pacientes no se detectó IgA no granular, como en el caso de la DH (Burkhardt *et al*, 2018).

En la Tabla 4 se exponen los síntomas intestinales y extraintestinales de la SGNC.

Tabla 4 Síntomas de la SGNC.

Intestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, pérdida de masa corporal, flatulencias
Cutáneos	Eritema, eccema
Generales	Dolor de cabeza, huesos y articulaciones
Hematológicos	Anemia
Comportamiento	Trastornos de la atención, depresión, hiperactividad, ataxia
Dentales	Estomatitis ulcerativa crónica

(Adaptado de Czaja, 2015)

El tratamiento incluye antes que nada hacer mejoras nutrimentales generales comer más frutas y verduras frescas, granos integrales y fuentes de proteínas bajas en grasa sin freír, al mismo tiempo que se evitan los bocadillos procesados. Si no hay mejoras, hay varios enfoques para gestionar los síntomas, que pueden incluir una DLG, una dieta baja en ODMPF, una evaluación de crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado u otros tratamientos para el SII. Si se adoptan dietas que sean más restrictivas es decir, eliminar ciertos alimentos y sustituirlos por otros, es clave involucrar las habilidades de un experto que esté capacitado para ayudar a los pacientes a controlar estos cambios en la dieta de una manera saludable y segura y, evitar restricciones excesivas y deficiencias nutrimentales (De George *et al*, 2017).

2.3 Reacción autoinmune

Las enfermedades por autoinmunidad son diversas y heterogéneas. Los anticuerpos frecuentemente se describen en enfermedades autoinmunitarias. La autoreactividad a lo propio, el autorreconocimiento, es un hecho fundamental e inherente al sistema inmunitario que le permite distinguir lo propio de lo ajeno y montar sistemas inmunitarios adaptativas hacia lo que es extraño, respetando lo

propio. Para ello el sistema inmunitario debe tener estructuras para el autorreconocimiento.

Las enfermedades autoinmunitarias afectan del 2 al 5% de la población. Son enfermedades crónicas, dado la presencia de autoantígenos que no pueden ser eliminados, lo que crea un daño continuo y progresivo.

Los genes más estudiados son los asociados al complejo mayor de histocompatibilidad HLA en humanos. Muchas enfermedades autoinmunitarias muestran asociación con HLA para antígenos clase I y II (Peakman *et al*, 2011).

En condiciones normales un individuo cualquiera no produce anticuerpos capaces de reconocer y destruir los antígenos de sus propias células o tejidos, sino solo los de células extrañas. Existe un tipo de anticuerpos denominados autoanticuerpos, y las enfermedades que se asocian con ellos se llaman enfermedades autoinmunitarias. Una enfermedad autoinmunitaria se define como un síndrome clínico causado por la activación anormal de linfocitos T, B o ambos, en ausencia de una infección latente o de otra causa conocida (Ortells, 2003).

La autoinmunidad en el sentido patológico resulta de un fallo o ruptura de los mecanismos que normalmente son responsables del mantenimiento de la autotolerancia. En todos los individuos existe una probabilidad de generar una enfermedad autoinmunitaria, porque todos heredan genes que codifican receptores linfocíticos que pueden reconocer antígenos propios (Ortells, 2003)

La función principal del tracto gastrointestinal es digerir y absorber nutrimentos, electrolitos y agua, excluyendo agentes potencialmente nocivos como los microorganismos y sus toxinas.

La función primaria del sistema inmunitario en la mucosa es dirigir la defensa de las mucosas. El tracto gastrointestinal contiene más macrófagos, células plasmáticas y

células T que otro tejido linfático en el cuerpo. En conjunto con otros mecanismos no inmunitarios de protección, que actúa para proteger al hospedero (O’Gorman *et al*, 2008).

2.3.1 Enfermedad celiaca

La EC o enteropatía sensible al gluten es una enfermedad que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a la inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición a los alimentos con gluten, que afecta a individuos genéticamente predispuestos (Cobos *et al*, 2017). Esto resulta en la inflamación del intestino delgado, atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas y, a menudo, malabsorción. La ingesta de cereales que contienen gluten, principalmente trigo, centeno y cebada, impulsan a células T autodestructivas, proceso dentro de la mucosa del intestino delgado que generalmente se recupera cuando estos cereales y el gluten son retirados de la dieta (Kahaly *et al*, 2018).

La EC es una enfermedad crónica mediada por el sistema inmunitario en forma de enteropatía que afecta al intestino y es impulsada por el gluten, conglomerado de proteínas cuyo principal componente es la gliadina. La EC debe distinguirse de la AT y la SGNC las cuales pueden tener una presentación clínica similar.

En el pasado, la EC fue considerada una enfermedad pediátrica en su mayoría diagnosticada en niños quienes presentaban desnutrición severa, diarrea crónica y retraso en el crecimiento. De hecho, la prevalencia de la EC en la población adulta oscila entre 0,3 y 1%. En promedio, la EC en adultos se diagnostica alrededor de los 45 años, aunque el 25% de los pacientes presentan más de 60 años (Nunes *et al*, 2017).

Existen dos situaciones predominantes para la aparición de la EC: la predisposición genética y el contacto con el antígeno (gluten y proteínas relacionadas). La

asociación entre la EC y genes HLA clase II variedad DQ2 y DQ8 es bien conocida. El HLA-DQ2 se encuentra en 95% de los pacientes con EC, mientras que el HLA-DQ8 en los restantes. Sin embargo, la prevalencia de HLA-DQ2 es alta en la población sana (25-30%), lo que sugiere que otros factores, distintos a los genes HLA, participan en la patogénesis (Cobos *et al*, 2017).

La genética de riesgo dada por los haplotipos HLA-DQ2/DQ8 explica del 30 al 50% de la EC, en cuyo desarrollo intervienen además factores ambientales. Los familiares de personas con EC, debido a la genética y a la historia en común, tienen mayor riesgo de desarrollarla. En los de primer y segundo grado, el riesgo de padecer EC se incrementa en 5.6-10% y 2.3-5%, respectivamente (Sigala-Robles *et al* 2017).

Los pacientes con EC desarrollan una reacción inmunitaria a los epítomos tóxicos de la gliadina, un fragmento de la molécula, un péptido de 33 aminoácidos, el cual es resistente a la digestión. Estos fragmentos tóxicos probablemente entran en la mucosa durante infecciones o como resultado de una alteración en la permeabilidad intestinal. La reacción inmunitaria en la lámina propia es desencadenada cuando la gliadina se deamida por la tTG, una enzima que está presente en la mayoría de los tejidos. La gliadina deamidada se une posteriormente a cualquiera de las moléculas DQ2 o DQ8 sobre las células presentadoras de antígeno. Se inicia un proceso inflamatorio por células T CD4 que son dependientes de gliadina, produciendo daño en las vellosidades (Hernandez *et al*, 2006).

Los datos epidemiológicos revelan que la EC es un trastorno bastante común. En todo el mundo, afecta a individuos de todas las edades, incluso a los ancianos. Tanto en Europa y Estados Unidos, y a nivel mundial, la prevalencia media estimada es del 1% de la población, sin embargo, se muestra una gran variación regional, así como una creciente incidencia, atribuida a una sinergia de genética y factores medioambientales (Bathrellou *et al*, 2018).

Los síntomas clásicos de la EC son la pérdida de peso, la diarrea y grasa en las heces que son indicativas de malabsorción. El diagnóstico de la enfermedad puede ser relativamente sencillo, sin embargo, algunos pacientes presentan otros síntomas como fatiga, indigestión que se presenta con dolor en la parte alta del abdomen, náuseas y acidez; dolor abdominal que puede ser indicador del SII, estreñimiento y en algunos otros casos, crecimiento deficiente, anemia, úlceras en la boca, osteoporosis y neuropatía. En personas de la tercera edad los síntomas pueden confundirse con los padecimientos propios de la edad. Los pacientes celíacos de edad avanzada son más propensos que los jóvenes a ser diagnosticados debido a los síntomas de malabsorción mientras, que los síntomas no clásicos son menos frecuentes en ancianos. Esto sugiere que los pacientes celíacos de edad avanzada con síntomas atípicos de la enfermedad podrían no ser diagnosticados correctamente. Las manifestaciones clásicas y no clásicas de la enfermedad se exhiben en la Tabla 5.

Tabla 5 Manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca.

Síntomas clásicos	Síntomas no clásicos
Distensión abdominal	Artritis
Anorexia	Estomatitis aftosa
Diarrea recurrente o crónica	Defectos del esmalte dental
Falta de crecimiento o pérdida de peso	Dermatitis herpetiforme
Irritabilidad	Anemia por deficiencia de hierro
Pérdida de masa muscular	Baja estatura

(Adaptado de Rubio-Tapia *et al*, 2013)

El diagnóstico es fácil cuando la enfermedad se presenta con los síntomas clásicos de la misma como malabsorción, una serología celíaca positiva y atrofia de las vellosidades del duodeno. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes adultos, los síntomas gastrointestinales son sutiles o incluso ausentes y la sospecha clínica debe estar orientada a las manifestaciones extraintestinales (no clásicas) (Nunes *et al*, 2017).

El único tratamiento que existe para erradicar la EC es adoptar una DLG. La mejora de la condición al adoptar mencionada dieta es evidente, la recuperación de la mucosa es buena cuando la dieta es estrictamente libre de gluten además la mejora en el bienestar es considerable y la sintomatología se reduce después de comenzar la dieta. También el aumento de peso es evidente y los niveles de hemoglobina, albumina y sangre mejora significativamente después de un año de adoptar una DLG (Collin *et al*, 2017).

2.3.2 Ataxia por gluten

La AG es una enfermedad inmunitariamente mediada y es provocada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. La AG forma parte del espectro de trastornos asociados con la sensibilidad al gluten que incluyen la EC (enteropatía sensible al gluten) y DH (dermatopatía sensible al gluten).

La AG es una condición neurológica autoinmunitaria involucrando la reacción del cuerpo al gluten. A diferencia de los otros trastornos asociados con la sensibilidad al gluten la reacción se da en el cerebro, en lugar del intestino delgado, específicamente en el cerebelo (Hillson, 2014), el cual controla la función motora. Este daño potencialmente puede causar problemas al caminar y alterar las habilidades motoras, resultando en la pérdida de la coordinación y en una posible discapacidad progresiva significativa en algunos casos (Denton, 2019).

La asociación de anticuerpos antigliadina con manifestaciones neurológicas ha sido objeto de muchas publicaciones recientes, algunos de los cuales llevaron al concepto de AG, definida como una sensibilidad al gluten y una ataxia idiopática en pacientes genéticamente predispuestos (HLA-DQ2 con mayor frecuencia o HLA-DR4 / DQ8) (Anheim *et al*, 2006).

Un estudio epidemiológico de la prevalencia de AG sugirió que puede representar hasta el 40% de los pacientes con ataxia idiopática esporádica. 72% de estos

pacientes tienen el antígeno HLA DQ2, que se encuentra en el 90% de pacientes con enteropatía sensible al gluten y DH. La AG es la causa más común de ataxia cerebelosa en pacientes con supuesta ataxia idiopática esporádica (Hadjivassiliou *et al*, 2003).

La AG se caracteriza por un inicio insidioso de ataxia predominante en la marcha, a menudo asociada con síntomas y signos sugestivos de neuropatía periférica. La edad media de inicio es de 53 años y afecta a ambos sexos de igual manera. Evidencia de ataxia en las extremidades es vista en hasta el 90% de los pacientes en extremidades inferiores con más frecuencia que las extremidades superiores. Signos oculares de disfunción cerebelosa son vistos en hasta el 80% de los casos. Hasta el 60% de los pacientes tienen evidencia neurofisiológica de una neuropatía sensoriomotora axonal. Al igual que la EC, los pacientes con AG tienen una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias adicionales a las más comunes, de las cuales se incluye el hipotiroidismo, diabetes Mellitus tipo 1 y anemia perniciosa.

La deficiencia de vitamina E es rara, solo 2 pacientes entre 147 la padecen. Los síntomas gastrointestinales son poco comunes y no son un indicador confiable de la presencia o ausencia de la enteropatía (Hadjivassiliou *et al*, 2008). Los síntomas gastrointestinales son detectables en el 10% de los casos solamente, pero una biopsia puede evidenciar que la EC se puede encontrar en hasta un tercio de los pacientes (Khwaja *et al*, 2015). La AG se asemeja a la DH donde los síntomas gastrointestinales no son los protagonistas a pesar de la presencia de una enteropatía (Hadjivassiliou *et al*, 2008).

Marios Hadjivassiliou neurólogo del hospital Royal Hallamshire en Sheffield, Inglaterra, describió por primera vez la AG en los noventas, cuando empezó a hacer pruebas de sensibilidad al gluten con pacientes que presentaban problemas inexplicables de balance y coordinación. Describió que la EC, DH y la AG son manifestaciones de la sensibilidad al gluten, pero, son diferentes enfermedades. La

AG no es principalmente una enfermedad del intestino delgado y puede ser primaria y, a veces, solo una enfermedad neurológica.

Hoy en día la AG es a menudo un diagnóstico de exclusión, dictaminado (por un neurólogo) cuando las pruebas antigliadina sugieren sensibilidad al gluten y cuando otras causas de ataxia son descartadas. Una biopsia del intestino delgado es recomendada para pacientes con antigliadina positiva y prueba de sangre celiaca. Hadjivassiliou notó que los pacientes presentaban un anticuerpo específico antitransglutaminasa 6, recientemente se comienza a utilizar como una herramienta para el diagnóstico de la enfermedad.

Algunas veces el daño puede ser permanente. Una vez que el diagnóstico es realizado, los pacientes deben seguir estrictamente una DLG de por vida (Hillson, 2014).

Se confirma el diagnóstico de AG si hay estabilización o mejora de los síntomas en una DLG. La duración de la ataxia antes del diagnóstico es un buen predictor de respuesta a la DLG. La gestión temprana aumenta las posibilidades de mejora. La terapia inmunosupresora puede ser considerada en casos sin mejoría en una DLG. La desaparición de los anticuerpos séricos contra el gluten es el mejor marcador de adherencia estricta a la DLG. La mejoría clínica suele verse después de un año en una DLG y continúa durante más de 2 años (Khwaja *et al*, 2015).

2.3.3 Dermatitis herpetiforme

La DH es la manifestación cutánea clásica de la EC extraintestinal. Es una enfermedad de la piel con picor y ampollas. Por lo general afecta a los codos, rodillas, glúteos y cuero cabelludo. La enfermedad afecta hasta el 12% de los pacientes celíacos adultos. A diferencia de la EC, la incidencia de DH está disminuyendo (Collin *et al*, 2017). Fue descrita como una entidad clínica por Louis Duhring en 1884, cuatro años antes de que Samuel Gee publicó la sintomatología de la EC (Reunala *et al*, 2018)

Aunque los pacientes con DH rara vez presentan síntomas gastrointestinales algunas biopsias tomadas del intestino delgado en la década de 1960 mostraron una atrofia vellosa idéntica a la encontrada en la EC. Sin embargo, una cuarta parte de los pacientes presentaban vellosidad del intestino delgado normal. Posteriormente, fue evidente que estos pacientes también mostraban enteropatía menor de tipo celíaco, es decir, una mayor densidad de linfocitos intraepiteliales gamma / delta (Reunala *et al*, 2018).

Puede aparecer a cualquier edad, con un pico de incidencia en la tercera edad y es más común en el sexo masculino. Se estima que el 5 % de los pacientes celíacos desarrollará una DH a lo largo de su vida.

En su patogenia intervienen factores genéticos, inmunitarios y ambientales. Tanto la EC como la DH se relacionan fuertemente con los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, en concreto con los alelos DQA1*0501 y DQB*0201 presentes en el cromosoma 6 (Sanjinés *et al*, 2016).

En cuanto a los factores inmunitarios, el desarrollo de la enfermedad está estrechamente ligado a la intolerancia al gluten. La tTG es el autoantígeno más importante en la EC (Sanjinés *et al*, 2016).

En la DH el autoantígeno parece ser la TG epidérmica, cuya función principal en la epidermis es el mantenimiento de la envoltura celular cornificada. A pesar de que los principales autoantígenos difieren entre ambas enfermedades, se ha mostrado que ambos tienen epítomos compartidos. En la EC se encuentran auto anticuerpos circulantes IgA e IgG anti tTG y anti-gliadina, mientras que en la DH parecen haber anticuerpos IgA específicos para la TG epidérmica, así como anticuerpos IgA reactivos tanto a la tTG como a la TG epidérmica. Como consecuencia de esta respuesta inmunitaria contra la TG epidérmica se produciría una segmentación subepidérmica, más concretamente a nivel de la lámina lúcida, lo que concuerda con los depósitos de IgA y complemento en las papilas dérmicas.

Todos los pacientes con DH presentan sensibilidad al gluten, sin embargo, la inmensa mayoría de ellos se encuentran asintomáticos desde el punto de vista digestivo (Sanjinés *et al*, 2016).

Los síntomas más comunes de la DH son grupos pequeños de ampollas que provocan comezón, concentradas en los codos, la parte inferior de la espalda, los glúteos, las rodillas y la nuca. La comezón y el ardor pueden ser muy intensos. Los síntomas pueden variar entre cada paciente (Pastor, 1987).

La DH suele presentarse con lesiones agrupadas polimórficas simétricas que consisten en eritema, placas urticariales y pápulas, que afectan a las superficies extensoras de las rodillas, codos, hombros, glúteos, cuello, cara y cuero cabelludo. Por el contrario, las vesículas herpetiformes, que dan el nombre de la enfermedad, pueden ocurrir más tarde o con frecuencia excoriados, que resultan en erosiones, pápulas costrosas o áreas de discromía postinflamatoria, y por lo general no se ven en los pacientes. Picor de intensidad variable y rascado; y sensación de ardor inmediatamente anterior al desarrollo de las lesiones comunes (Antiga *et al*, 2015).

Está fuertemente relacionada con la forma silenciosa de la EC, en la cual el intestino delgado se inflama. La evolución de este padecimiento depende de la exposición que el paciente tenga con el gluten, al eliminarlo completamente de la dieta el afectado contrarresta los efectos ocasionados por dicha exposición (Hernández *et al*, 2006).

El diagnóstico de la DH es confirmado por biopsias que muestran depósitos de IgA en la dermis papilar por inmunofluorescencia directa. Una hipótesis válida para la patogénesis inmunitaria de la DH es que comienza a partir de la EC latente o se manifiesta en el intestino y se convierte en un depósito inmunitario complejo de alta avidéz (Rodrigo *et al*, 2018).

La DH se trata mediante dieta exenta en gluten y dapsona. La DLG es el tratamiento de primera elección, imprescindible en cualquier enfermo con DH. Es eficaz en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas y digestivas, si las hubiera, aunque la mejoría puede tardar en aparecer hasta 1 o 2 años tras la supresión de gluten de la ingesta.

La dapsona (Dapsone Fatol® 50 mg comprimidos) suprime eficazmente y en pocos días las manifestaciones cutáneas de la DH. Este fármaco se utiliza durante el período que tarda la dieta en hacer efecto sobre la erupción cutánea (Rivera, 2016).

Durante mucho tiempo se ha discutido si la DH y la EC eran enfermedades distintas que se asociaban con elevada frecuencia o manifestaciones de una misma enfermedad. En la actualidad la evidencia de que ambos trastornos pueden aparecer en una misma familia, su relación con un mismo fenotipo de antígenos HLA de clase II ligados al cromosoma 6, mostrando un 90% de los pacientes positividad para HLA DQ2 y casi todos los restantes para HLA DQ8 y la demostración de que todos los enfermos con DH tienen alteraciones intestinales idénticas a las de la EC ha hecho admitir que la DH es una manifestación aguda de la EC, que ocurre en alrededor del 25% de estos pacientes. Los factores ambientales parecen ser decisivos para el desarrollo de las manifestaciones cutáneas (Fonseca, 2015).

Capítulo III. Aspectos relacionados a los trastornos ocasionados por la ingesta de gluten

Los TRG forman un espectro de enfermedades inmunomediadas que aparecen a cualquier edad, en sujetos portadores de una susceptibilidad genética, al ingerir o exponerse al contacto con el gluten (Lahoz-Hernández *et al*, 2013).

Diversos factores están ligados con el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el gluten ya sea genéticos o ambientales. Además el tratamiento de estas enfermedades es por lo general una DLG, la cual, puede ocasionar diversas afectaciones para aquellos individuos que la adopten.

3.1 Diferencias entre los trastornos relacionados con la ingesta de gluten

Es importante aprender a distinguir los diferentes tipos de TRG ya que suelen presentar sintomatología similar, pero los tratamientos, las implicaciones en la vida cotidiana y la calidad de vida de las personas que los padecen pueden llegar a ser muy distintas. Se habla de tres trastornos principales: la EC, la SGNC y la AT (Castillejo, 2016).

Hoy en día se utiliza el término TRG para englobar a todas aquellas alteraciones de la salud generadas por la exposición al gluten dietético. Dentro de esta definición se incluye no solo la EC, sino también la SGNC, la AT, la AG y la DH. La SGNC comprende todas aquellas variaciones inmunitarias, morfológicas o clínicas que son ocasionadas por la ingesta de gluten. A diferencia de la EC, los mecanismos mediante los cuales el gluten produce un daño en estos pacientes siguen siendo una incógnita. La presentación clínica de SGNC incluye síntomas similares a los del SII y manifestaciones sistémicas, como, por ejemplo, migrañas, fatiga, depresión, etcétera (Caminero *et al*, 2015). La Tabla 6 presenta una comparación entre los tres principales desórdenes relacionados con la ingesta de gluten.

Tabla 6 Comparación entre los principales desórdenes relacionados con la ingesta de gluten.

Manifestaciones	SGNC	EC	AT
Intestinales	Diarrea Dolor abdominal Hinchazón Constipación Náusea Vómito	Diarrea Dolor abdominal Hinchazón Constipación Náusea Vómito	Diarrea Dolor abdominal Hinchazón Constipación Náusea Vómito
Extra intestinales	Dolor de cabeza Migraña “Mente nublada” Fatiga Eccema como erupción Miositis Entumecimiento Cambios psicológicos	Anemia Osteoporosis Trastornos neurológicos Retraso de la pubertad Dermatitis herpetiformis “Mente nublada” Linfoma	Urticaria Angiodema Asma Tos Goteo nasal Eccema
Citomorfoloía	Intestino delgado intraepitelial linfocitosis	Atrofia vellosa con cripta Hiperplasia	Normal
Inmunofenotipo	HLA-DQ2 y DQ8 Genotipos en 50% de los pacientes	HLA-DQ2 y DQ8 Genotipos en 80% de los pacientes	Factor de crecimiento transformante- β (TGF β) las mutaciones han sido asociado con mayores tasas de enfermedad alérgica
Tratamiento	DLG Probióticos	DLG	DLG Adrenalina subcutánea para cualquier episodio agudo

(Adaptado de Igbinedion *et al*, 2017)

A pesar de la importancia del trigo en la dieta humana a lo largo de la historia, la interacción entre sus componentes (gluten, gliadina IAT, etc.) y el cuerpo humano han activado una variedad creciente de síntomas, síndromes, reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunitarias. La primera descripción de un paciente afectado por un trastorno relacionado con la ingesta de gluten se ha atribuido a Areteus de Capadocia, quien en el siglo II D.C. informó un caso de diarrea crónica y malabsorción. La continua difusión mundial de enfermedades y síndromes que reconocen el gluten u otros componentes del trigo como los factores ambientales dominantes, ha inducido a la comunidad científica a estudiar los mecanismos que sustentan el daño sistémico intestinal y posterior a su ingestión y agruparlos en la definición general de TRG. Los TRG se dividen sobre la base de su patomecanismo: autoinmunitario, EC, AT y SGNC. En conjunto, estos trastornos pueden afectar al menos al 3% de la población y probablemente a una proporción aún mayor de los pacientes que asisten a servicios ambulatorios gastroenterológicos (Elli *et al*, 2017).

La ingesta de alimentos que contienen gluten se ha relacionado con el desarrollo de una amplia gama de síntomas. En la EC, la ingesta dietética de gluten conduce a la exposición intestinal a péptidos derivados del gluten, esta exposición desencadena una reacción autoinmunitaria que eventualmente lleva a la atrofia vellosa y malabsorción. La AT se desarrolla como una reacción inmunitaria adversa mediada por IgE contra proteínas contenidas en el trigo (es decir, α -amilasa / inhibidor de la tripsina, proteína de transferencia de lípidos, gliadinas, gluteninas) con diferentes presentaciones. Sin embargo, datos recientes han sugerido que el consumo de gluten puede causar síntomas gastrointestinales incluso en ausencia de respuestas inmunitarias detectables. La SGNC describe un espectro de síntomas gastrointestinales y extraintestinales que ocurren poco después de la exposición dietética al gluten y desaparecen cuando se adquiere una DLG. Curiosamente, adoptar una DLG ha mostrado beneficios en términos de reducción de los síntomas gastrointestinales cuando se prueba en una población que padece trastornos gastrointestinales, como el SII (Massironi *et al*, 2018).

El SII es un trastorno funcional digestivo que se caracteriza clínicamente por la asociación de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito deposicional. Se incluye entre los trastornos funcionales porque no se conoce que tenga una causa orgánica y en la actualidad parece deberse a anomalías de la función digestiva, especialmente de la motilidad o de la sensibilidad (Ruíz, 2016). En la Figura 7 se ilustra la presentación clínica del síndrome del intestino irritable.

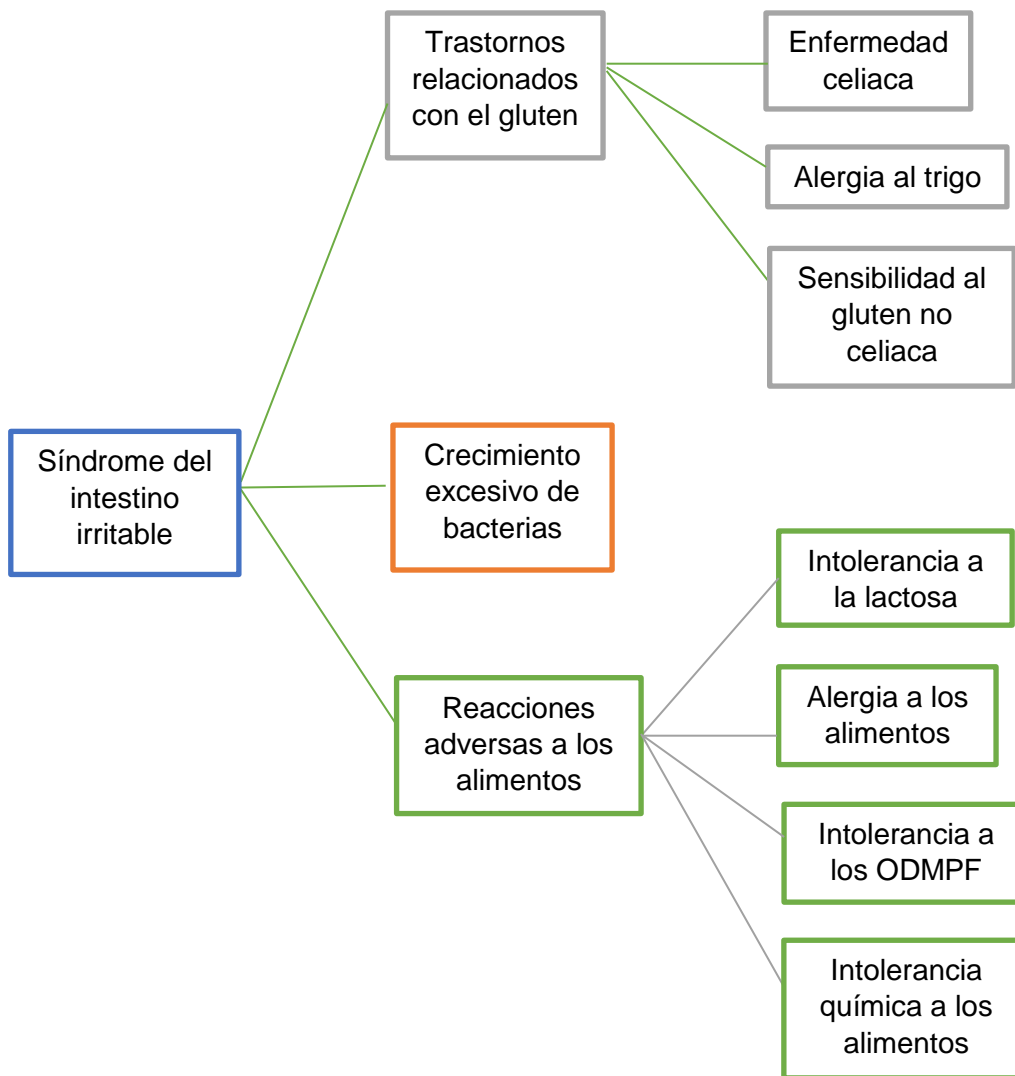


Figura 7 Presentación clínica del síndrome del intestino irritable (Adaptado de Czaja-Bulsa, 2015).

Es un hecho bien conocido que la inflamación menor persistente de la mucosa duodenal puede conducir a SII. Tales lesiones se observan en pacientes con AT y SGNC, por lo que su presencia puede predisponer a tales pacientes a sufrir del SII. Recientemente muchos autores han señalado que la SGNC es frecuente en pacientes con SII, el trastorno entonces se llama sensibilidad al gluten con síndrome del intestino irritable. Los pacientes con SII que responden bien a una DLG pueden sufrir de una de las tres enfermedades: EC, AT o SGNC, donde la SGNC es la opción más probable (Czaja-Bulsa, 2015).

Recientemente se ha apoyado la hipótesis de que el gluten y otros componentes del trigo pueden desencadenar los síntomas del SII (Catassi *et al*, 2017).

La diferencia fundamental entre la SGNC y el SII es que los pacientes con SGNC autoinforman síntomas cuando consumen gluten y han identificado o percibido el gluten como el causante. Por el contrario, los pacientes con SII no reportan el gluten como un estímulo específico para sus síntomas. El mecanismo por el cual el trigo o los componentes específicos, como el gluten causan los síntomas de tipo SII aún se debate. El trigo (e incluso el gluten) contiene una serie de compuestos, aparte del gluten, que podría producir una respuesta sintomática; quizás el más obvio de estos sean ODMPF, específicamente los fructanos (Catassi *et al*, 2017).

3.2 Factores genéticos y ambientales

Aunque el modo de herencia de la EC es aún desconocido, existen diversas evidencias a favor de que la genética participe en la predisposición a la enfermedad. Hoy en día, se calcula que la heredabilidad de la EC (proporción del riesgo de padecer la enfermedad que es atribuible a factores genéticos, en comparación a los ambientales) está cerca del 87%. Para el desarrollo de esta enfermedad, se encuentran dos variables fijas: el gluten y una predisposición genética, mientras que los factores ambientales, que por lo general son conocidos (dietéticos, infecciones bacterianas o virales, aumento de la permeabilidad intestinal), actúan como

desencadenantes. Los estudios de prevalencia en familias afectadas, y sobre todo aquellos que comparan parejas de gemelos, han sido de gran utilidad para estimar las proporciones en las que los factores de riesgo genético y ambiental contribuyen en el desarrollo de las enfermedades. De acuerdo con estos estudios, la genética juega un papel importante tanto en el inicio como en el posterior desarrollo de la EC. El principal factor genético de riesgo reside en los genes HLA, aunque éstos representan algo menos de la mitad de la base genética de la EC; el resto de los factores genéticos aún no han sido identificados. Se estima que entre un 10% y un 30% de los familiares directos de pacientes celíacos padecen también la enfermedad, aunque frecuentemente sin sintomatología clara (Castillejo, 2016).

No todos los individuos con predisposición genética que ingieren gluten la manifiestan; por tanto, se ha especulado que otros factores ambientales de origen desconocido podrían tener un papel importante en el desarrollo de la enteropatía. Dentro de estos factores ambientales, se ha sugerido que la lactancia materna, el momento de introducción del gluten en la infancia o las infecciones intestinales podrían tener una implicación importante. Pese a ello no se ha establecido hasta el momento ninguna relación clara entre estos factores ambientales y el proceso patogénico de la EC (Caminero *et al*, 2015).

La EC tiene un carácter hereditario y muestra una fuerte asociación con la región HLA de clase II. El 90-95% de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos. Tiene valor predictivo negativo: sin predisposición genética es muy poco probable desarrollar la EC. Por ese motivo, el estudio genético permite excluir la EC con un 99% de certeza y es útil en las siguientes situaciones (Arroba, 2018):

- Investigar la existencia de EC en pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, debería plantearse un diagnóstico alternativo. Un resultado positivo, aun

con una serología negativa, indica la necesidad de realizar una biopsia duodenal.

- Para seleccionar individuos susceptibles de desarrollar EC entre los pacientes con enfermedades asociadas con anticuerpos positivos y biopsia intestinal normal. Estos pacientes con DQ2 o DQ8 positivos precisan un seguimiento clínico y analítico, dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa posterior.
- Excluir EC en pacientes con sintomatología compatible, serología negativa y biopsia normal.
- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de un paciente celíaco.
- Pacientes con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.
- Pacientes que siguen una DLG, sin haber realizado previamente una biopsia intestinal y no quieran o no puedan realizar una prueba de provocación. También en los casos en los que no haya respuesta a la retirada del gluten, para descartar un diagnóstico erróneo

Además de la ingesta de gluten, factor ambiental imprescindible para el desarrollo de la EC, se han estudiado otros posibles factores de riesgo (Arroba, 2018):

- El tipo de lactancia: el efecto protector de la lactancia materna no ha podido ser demostrado.
- Tipo de parto (por vía vaginal o por cesárea): el efecto protector del parto vaginal frente al desarrollo de la EC no ha sido demostrado, a pesar de

que el nacimiento por cesárea condiciona la composición de la microbiota en el recién nacido.

- La edad de introducción del gluten y su cuantía: el momento de introducción del gluten en la dieta no tiene efectos significativos sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad.
- La administración de antibióticos a edades tempranas son un factor contribuyente al desarrollo de la EC, especialmente en niños con infecciones durante el primer año de vida. Los cambios en la microbiota podrían alterar la barrera defensiva natural de la mucosa intestinal, activando mecanismos de inflamación y alterando la permeabilidad.
- La situación socioeconómica familiar más favorable es un factor que influye en el desarrollo de la EC.
- Los estudios sobre la posible influencia de las infecciones virales en el lactante en la aparición posterior de EC no son concluyentes.
- Estación del año del nacimiento: se ha observado un aumento del riesgo de desarrollar EC en niños cuyo nacimiento se produce en primavera y verano. Este efecto podría deberse a que la introducción del gluten en estos niños ocurriría durante el otoño/invierno, coincidiendo con la exposición a infecciones virales agudas que muestran un patrón estacional, junto a la presencia de niveles bajos de vitamina D, un factor que deteriora la inmunidad local del intestino y favorece la inflamación.
- Se ha sugerido que cambios en la composición de la microbiota intestinal (MI) (disbiosis) influyen en la aparición de la EC, aunque falta por confirmar si estas diferencias son causa o consecuencia de la

enfermedad. En un estudio prospectivo realizado en niños con riesgo de EC, nacidos mediante parto vaginal y con lactancia materna, se describieron alteraciones específicas de la microbiota asociadas con el genotipo HLA DQ2.

Estudios epidemiológicos indican que la lactancia materna podría ejercer un efecto protector frente al desarrollo de la EC. Diversos estudios han identificado la presencia de microorganismos y de oligosacáridos prebióticos en la leche materna y han descrito su efecto sobre la composición de la MI del lactante y la modulación de su sistema inmunitario, lo que podría influir también en el riesgo de sufrir ciertas patologías (Rodrigo *et al*, 2013).

3.3 Microbiota intestinal

La microbiota humana consta de aproximadamente 10^{14} células bacterianas. Estas células incorporan una información genética de gran relieve, mucho mayor que la presente en el genoma humano. Por tanto, la microbiota del individuo es relevante para el normal funcionamiento del organismo y su alteración podría favorecer el desarrollo de ciertas enfermedades.

En seres humanos, la interacción entre células animales y bacterianas es especialmente importante en el tracto gastrointestinal. Se estima que puede haber unas 2000 especies de bacterias comensales en el cuerpo, de las cuales la mayoría se encuentran en el intestino. La mucosa del tracto gastrointestinal es la segunda superficie más extensa del organismo y constituye la principal zona de contacto frente a agentes externos. La colonización de la MI en dicha superficie comienza tras el nacimiento y está influenciada por factores geográficos, genéticos y dietéticos; forma una comunidad estable y necesaria para el correcto funcionamiento de nuestro organismo (Caminero *et al*, 2015)

Es ampliamente reconocido que la MI desempeña un papel en la iniciación y perpetuación de la inflamación intestinal en numerosas enfermedades crónicas. La mayoría de los estudios informan disbiosis intestinal en pacientes con EC, tratados y no tratados y con una DLG en comparación con controles sanos. Los pacientes con EC gastrointestinal son asociados con una MI diferente en comparación con los pacientes que padecen DH y controles, lo que sugiere que la MI está involucrada en la manifestación de la enfermedad.

Los síntomas de la EC suelen aparecer en la infancia después de exposiciones al gluten en la dieta, que es su principal activador ambiental. Sin embargo, hay un número creciente de individuos que experimentan el inicio de la EC en la edad adulta temprana y tardía, lo que sugiere que factores ambientales adicionales deben desempeñar un papel en el desarrollo de la EC. De hecho, otros factores ambientales que influyen en la composición de la MI temprana tales como el modo de parto y el tipo de alimentación con leche, las infecciones intestinales y la ingesta de antibióticos.

Muchas enfermedades complejas inmunitarias se han relacionado con cambios en la composición de la MI y su genoma, incluida la EC. También se ha observado que la MI difiere entre los diversos subgrupos de pacientes con EC. Además, aunque la gran mayoría de los pacientes diagnosticados con la EC responden a una DLG hay un subgrupo de pacientes con EC que no muestran una mejoría clínica después de la adopción de la DLG. En particular, los pacientes que sufren síntomas persistentes bajo una DLG a largo plazo también muestran una composición alterada de la MI. Esto sugiere que la MI desempeña un papel importante en la manifestación de la enfermedad, patogenia y riesgo (Cenit *et al*, 2016).

Existe una investigación limitada que se encarga del estudio de la composición de la microbiota gastrointestinal en individuos con EC que informa solo una mejoría parcial de los síntomas a pesar de la adherencia a una DLG. Sin embargo se sabe que, generalmente, la mayoría de los estudios reportan una reducción en las

especies de *Bifidobacteria* y / o especies de *Lactobacillus* relativas a bacterias gram negativas (Harnett *et al*, 2016).

Las alteraciones microbiológicas se investigan mejor en el duodeno debido a la perturbación en la arquitectura intestinal (atrofia de la mucosa e hiperplasia de la cripta), que son diagnosticadas en la EC. Sin embargo, las muestras duodenales son difíciles de recolectar por razones éticas y / o por escaso cumplimiento de los pacientes. El tracto gastrointestinal puede considerarse un solo ecosistema que se extiende desde la cavidad oral al recto, aunque los hábitos alimenticios y las condiciones de los diferentes nichos influyen en la composición de la MI. En particular, el disparador de la EC (es decir, el gluten) se procesa primero en la boca, y aquí la microbiota oral podría tener un impacto en los péptidos inmunogénicos producidos después de esta primera parte de proceso de digestión (Iaffaldano *et al*, 2018).

Se han expuesto los efectos benéficos que algunas bacterias comensales, así como determinadas formulaciones probióticas, pueden ejercer sobre la EC. Por ejemplo, se ha mostrado que cepas de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* aisladas de muestras fecales de voluntarios sanos tienen efectos inmunomoduladores frente al gluten tanto in vivo como in vitro. Además, el tracto gastrointestinal humano está colonizado con bacterias capaces de hidrolizar completamente los péptidos tóxicos del gluten. Por esta razón, el uso de probióticos, entendidos como bacterias vivas que en concentraciones controladas proporcionan beneficios en el huésped, es un tratamiento esperanzador en la EC.

Aunque aún no existen estudios que relacionen directamente la microbiota y la sensibilidad al gluten en pacientes en los cuales la EC ha sido descartada, la similitud de esta patología con el SII y los cambios demostrados en la MI permite especular sobre un papel de las bacterias en algunas formas de sensibilidad al gluten. Tampoco se ha mostrado una relación directa entre la MI y la AT. Sin embargo, estudios en animales han mostrado que las bacterias comensales pueden

modular la aparición de reacciones alérgicas a otros tipos de proteínas como las presentes en el cacahuete (Caminero *et al*, 2015).

Los granos son fuente importante de nutrimentos en la dieta general, su exclusión de la dieta podría tener efectos importantes en el estado nutricional. Además de la probabilidad de deficiencias de nutrición después de una DLG no supervisada y complementada, se ha demostrado que esta restricción dietética afecta la riqueza y composición del intestino delgado y la microbiota fecal, reduciendo los grupos bacterianos activamente involucrados en la fermentación de HC (Pinto-Sanchez *et al*, 2018).

Con base en las asociaciones establecidas entre la EC y la disbiosis intestinal (pérdida de la masa bacteriana benéfica), se ha sugerido la posibilidad de utilizar estrategias de intervención sobre el ecosistema intestinal, basadas en la administración de probióticos, para el restablecimiento y mantenimiento del estado de salud y la reducción del riesgo de enfermedad en estos pacientes. Los probióticos se han definido como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas ejercen un efecto benéfico sobre el huésped. Entre los mecanismos por los que los probióticos podrían contribuir a la adquisición de tolerancia oral a los antígenos de la dieta, así como a reducir la severidad con que se presenta la EC y a la recuperación de los pacientes diagnosticados, se incluyen los efectos inmunomoduladores, la capacidad para hidrolizar y reducir la toxicidad de péptidos derivados de las gliadinas, la mejora de las propiedades barrera del epitelio intestinal y el restablecimiento de la composición de la MI (Rodrigo *et al*, 2013).

3.4 Dieta libre de gluten

La dieta establecida para las personas que sufren de la EC tiene requisitos específicos de la composición de los alimentos. La dieta modelo para personas con EC supera la ingesta diaria recomendada de proteínas y lípidos. El término

"alimentos sin gluten" y el contenido de gliadina, que generalmente se relacionan con los productos de trigo, centeno, avena y triticale, no son exactos.

Todavía hay muchas controversias en torno a la avena y la EC, así como las preocupaciones sobre la idoneidad de incluir la avena en una DLG. El contenido de prolaminas es mínimo en arroz, maíz y mijo, que se utilizan en las DLG (Faměra *et al*, 2017).

Los TRG requieren que los pacientes adopten una DLG, dependiendo de la condición es el tipo de restricción que cada individuo afectado debe seguir, tal como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7 Restricción del gluten de la dieta.

Trastorno	Gluten contenido en la dieta
Sensibilidad al gluten no celíaca	Disminución del consumo hasta la desaparición de la sintomatología
Enfermedad celíaca	Consumo por debajo del punto de corte*
Alergia al trigo	Eliminación total, incluso trazas.

(Adaptado de Estevéz *et al*, 2016)

*El punto de corte: El Codex Alimentarius fijo el punto de corte en 20 ppm

El contenido de gluten en los alimentos varía dependiendo de los elementos que lo componen (Figura 8), y la formulación y procesamiento que tienen durante su elaboración. En la DLG el contenido de gluten no es cero. Esta dieta se basa en general en una combinación de: i) alimentos naturalmente libres de gluten o mínimamente procesados y no contaminados (como carne fresca, pescado, leche, huevos, frutas, verduras) y ii) alimentos procesados en que el gluten es sustituido por otros componentes, como cereales y almidones sin gluten (pan de maíz, galletas de arroz, entre otros), los que se procesan manteniendo buenas prácticas de manufactura que impiden su contaminación. De esta manera, la cantidad de gluten en el producto final queda por debajo de un "punto de corte"

Alimentos sin gluten

- Leches y derivados: quesos, requesón, nata, yogures naturales y cuajada.
- Todo tipo de carnes y vísceras frescas, congeladas y en conserva al natural, cecina, jamón serrano y jamón cocido calidad extra.
- Pescados frescos y congelados sin rebozar, mariscos frescos y pescados y mariscos en conserva al natural o en aceite.
- Huevos
- Verduras, hortalizas y tubérculos.
- Frutas.
- Arroz, maíz y tapioca, así como sus derivados.
- Todo tipo de legumbres.
- Azúcar y miel.
- Aceites y mantequillas.
- Café en grano o molido, infusiones y refrescos.
- Toda clase de vinos y bebidas espumosas.
- Frutos secos crudos.
- Sal, vinagre, especias en rama y grano y todas las naturales.

Alimentos con gluten

- Pan y harinas de trigo, cebada, centeno, avena y triticale
- Productos manufacturados en los que entre su composición figure cualquiera de las harinas ya mencionadas y en cualquiera de sus formas, almidones, almidones modificados, féculas, harinas y proteínas
- Bollos, pasteles, tartas y demás productos de pastelería
- Galletas y bizcochos
- Pastas italianas (fideos, macarrones, tallarines, etc) y sémola de trigo
- Bebidas malteadas
- Bebidas destiladas o fermentadas a partir de cereales: cerveza, agua de cebada, algunos licores.

Alimentos que pueden contener gluten

- Embutidos: chorizo, morcilla, etc
- Productos de charcutería
- Yogures de sabores y con trocitos de fruta
- Quesos fundidos, en porciones, de sabores y rallados
- Patés
- Conservas de carnes
- Conservas de pescado con distintas salsas
- Caramelos y gomas
- Sucedáneos de café y bebidas de maquina
- Frutos secos fritos y tostados con sal
- Sucedáneos del chocolate
- Colorante alimentario

Figura 8 Clasificación de los alimentos en función del contenido de gluten (Allué, 2008).

Un alimento procesado puede contener gluten: 1) como ingrediente: cuando se utiliza en su preparación trigo, cebada, centeno o sus derivados; 2) como gluten oculto: cuando al producto se adiciona cualquier aditivo que contenga gluten, que habitualmente no es declarado; 3) Contaminación cruzada: alude a la introducción involuntaria de gluten en un alimento naturalmente carente de él o procesado como “libre de gluten”. Puede ocurrir: a) durante el proceso de elaboración del alimento al compartir líneas de producción, equipos, o espacios en los que se procesan alimentos con gluten, o b) en la casa o servicio de alimentación, al exponer el alimento o preparación a utensilios o espacios contaminados. La presencia de gluten oculto y la contaminación cruzada explican por qué hoy en día no basta leer el listado de ingredientes del producto para decidir si un producto es seguro para consumo de los celíacos. Es necesaria la aplicación de buenas prácticas de manufactura y la medición de prolaminas en el producto final listo para ser consumido (Estevéz *et al*, 2016).

La ingesta diaria recomendada de energía es 12 000 kJ (2870 kcal) para hombres y 9500 kJ (2271 kcal) para mujeres. La ingesta energética de la dieta celiaca es de 9884.7 kJ (2363 kcal) que se encuentra entre estos valores. Esto se representa en la Tabla 8, la cual ejemplifica el consumo promedio de nutrimentos en diferentes dosis diarias y su contribución a la ingesta diaria total de energía en un menú modelo para enfermos celíacos.

Tabla 8 Consumo promedio de nutrimentos en diferentes dosis diarias y su contribución a la ingesta diaria total de energía en un menú modelo.

Plato	Proteínas (g)	Azúcares (g)	Grasas (g)	Valor energético (kJ)	Porción total de energía (%)
Desayuno	23.8	67.4	10.2	1770.4	21.0
Bocadillo matutino	7.5	55.2	6.2	1200.3	14.2
Almuerzo	36.6	66.5	21.6	2168.2	25.7
Bocadillo de la tarde	7.6	40.3	7.5	1018.7	12.2
Cena	37.6	90.2	22.9	2267.7	26.9

(Adaptado de Famëra *et al*, 2017)

En la Tabla 9 se deduce a partir de la comparación del balance de nutrimentos en una DLG y en una dieta modelo ordinaria, es evidente que el ejemplo de la dieta ordinaria y equilibrada tiene una mejor distribución de la ingesta diaria de energía de los nutrimentos individuales.

Tabla 9 Promedio semanal de composición nutricional y balance energético de los alimentos en la dieta de la EC y la dieta ordinaria.

Dieta	Contenido de nutrimentos g/ energía (kJ)			Energía total (kJ)
	Proteínas	Azúcares	Grasa	
Dieta de EC	792/13464	2238/38046	478/17686	69196
Energía (%)	19.5	55.0	25.5	
Dieta ordinaria	553/9401	2254/38318	504/18648	66367
Energía (%)	14.1	57.8	28.1	

(Adaptado de Faměra *et al*, 2017)

La adherencia a una DLG se considera principalmente como la mejor opción para el tratamiento de los TRG, incluida la EC, la DH y la AT. Cierta población adopta una DLG, ya que, cada vez están más interesados en los supuestos beneficios para la salud que conlleva adoptarla. Se ha demostrado que existe una alta prevalencia de personas que siguen una DLG, incluso aquellas sin enfermedades relacionadas con el gluten. Los beneficios de una DLG para las personas sin EC no se han demostrado; más bien, se han planteado preocupaciones nutrimentales, que incluyen deficiencias de micronutrimentos como el hierro, ferritina y zinc, y la falta del consumo de fibra. Además, los pacientes con EC que se adaptan a una DLG tienden a consumir más alimentos con altos niveles de lípidos, azúcares y sal. Por lo tanto, es incierto si una DLG proporciona beneficios en contraste con la

percepción de condiciones favorables con que las personas la relacionan (Raehsler *et al*, 2017).

Como se mencionó en el capítulo dos el tratamiento para el manejo de los diferentes TRG es una DLG, sin embargo, no siempre es simple para un paciente con dichos trastornos seguir estrictamente esta dieta y hacer las elecciones nutrimentales correctas. Además, la DLG puede dar lugar a posibles deficiencias de nutrimentos (como fibra y micronutrimentos específicos) o exceso de éstos (es decir, grasas saturadas). Los productos sin gluten son generalmente bajos en fibra, magnesio y ácido fólico y cereales sin gluten que se encuentran en la naturaleza tienen un menor contenido de magnesio en comparación con los que contienen gluten (Vici *et al*, 2016). La Figura 9 ilustra las deficiencias en micronutrimentos y el exceso de ciertos nutrimentos que padecen las personas que adoptan una DLG.



Figura 3.9 Insuficiencias nutricionales comunes en una DLG (Adaptado de Vici *et al*, 2016).

Los pacientes con EC deben adaptarse a una DLG de por vida ya que el gluten ocasiona entre otros trastornos, inflamación intestinal. Sin embargo, cada vez más

personas retiran voluntariamente el gluten de sus dietas. Mientras que una DLG es esencial para las personas que sufren de la EC, es un tipo de tendencia para las que no padecen ningún síntoma de un trastorno relacionado con la ingesta de gluten. Muchas personas han oído hablar de un daño potencial que el gluten causa a la salud humana y recurren a productos sin gluten porque quieren evitar los posibles daños que éste ocasiona. Hasta la fecha, la única indicación para una DLG permanente y estricta es para los enfermos celíacos. Una vez retirado, los síntomas y su calidad de vida mejoran. Trastornos relacionados como la AT y la SGNC requiere de una dieta pobre en gluten para algunas personas, aunque no en la misma medida que en una para celíacos. Estudios recientemente publicados sugieren que una DLG puede ser responsable de concentraciones elevadas de metales pesados en sangre y orina. Se reemplaza el gluten con productos que no lo contienen como el arroz. Sin embargo los análisis de metales pesados en arroz detectan mayores concentraciones, especialmente de arsénico y plomo en comparación con los granos que contienen gluten (Wünsche *et al*, 2018).

Los seres humanos pueden estar expuestos a metales pesados de varias maneras. Tomar agua potable, consumir alimentos como el pescado y, se ha sospechado que los productos a base de arroz son fuentes de metales pesados. Un estudio reciente (Elli *et al*, 2015) informó una relación entre el aumento de las concentraciones de mercurio y una DLG en pacientes con EC. Por otra parte, otro estudio (Davis *et al*, 2014) mostró que la concentración urinaria de arsénico fue significativamente asociada con el consumo de arroz, que se utiliza como un alimento básico sin gluten. Los metales pueden bioacumularse con el tiempo y causar una serie de efectos adversos a la salud, con el objetivo de determinar si los metales pesados, especialmente arsénico, plomo, mercurio y cadmio, se bioacumulan y por cuánto tiempo en personas que siguen un DLG. Aunque los pacientes con EC tienen que evitar el gluten, hay algunas personas que no padecen la enfermedad y siguen una DLG.

Se ha reportado que los individuos que siguen una DLG tienen niveles significativamente más altos de arsénico total y niveles más altos de mercurio, plomo y cadmio en la sangre comparados con los individuos que no evitan el consumo de gluten (Raehsler *et al*, 2017).

Según una encuesta de 1500 adultos estadounidenses quienes compran productos sin gluten, el 35% lo hizo por "ninguna razón", seguido por la opinión de que son una "opción más saludable" y por "salud digestiva". Aunque solo hace una década, los pacientes celíacos a menudo eran excluidos, ahora se ha observado una moda hacia una DLG en los últimos años (Wünsche *et al*, 2018).

Por otra parte, el gluten hoy en día se percibe como tóxico y perjudicial para individuos sanos, esto es promovido por los autores más vendidos, atletas y celebridades. Anteriormente los productos sin gluten podían encontrarse únicamente en tiendas de alimentos naturales y tiendas en línea debido a la moderada demanda de sólo un pequeño número de pacientes celíacos, hoy en día se encuentra una amplia variedad de productos sin gluten en los supermercados comunes, prestando atención al aumento de la demanda (Wünsche *et al*, 2018).

Conclusión

Los cereales asociados a las enfermedades relacionadas con el gluten son; principalmente el trigo, la cebada y el centeno, y en menor medida la avena. La principal causa para expresar dichas patologías es el gluten del cual la fracción proteica que causa efectos nocivos en el sistema digestivo es la de las prolaminas, específicamente la gliadina. La gliadina contiene una elevada cantidad de prolina y glutamina las cuales son difícilmente digeridas por las proteasas, generando péptidos relativamente grandes que se acumulan en el intestino delgado.

Las enfermedades relacionadas al consumo de gluten están mediadas por el sistema inmunitario las cuales se dividen de acuerdo al tipo de respuesta de éste, pueden ser reacciones autoinmunitarias, alérgicas o inmunomediadas. Como se describió anteriormente cada una cuenta con una sintomatología específica que se manifiesta a nivel intestinal y en algunos casos extra intestinal. Algunos de los tratamientos recomendados son evitar el consumo de total o parcial de gluten y dependiendo de la enfermedad puede ser de por vida o por un tiempo definido.

El tratamiento adecuado y más recomendable para los pacientes que presentan sensibilidad al gluten es una dieta que evite por completo el consumo de éste. No obstante la adherencia a este tipo de dietas tiene consecuencias en la modificación de la MI de los enfermos además, las deficiencias nutrimentales son evidentes y la bioacumulación de metales pesados por la falta de fibra dietética son resultado de adoptar este tipo de dieta.

Bibliografía

- Allué I. (2008). El libro blanco de la enfermedad celíaca. Jefe de Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Universitario Infantil, La Paz Madrid.
- Anheim M., Degos B., Echaniz-Laguna A., Fleury M., Grucker M., y Tranchant C. (2006). Ataxie avec sensibilité au gluten, mythe ou réalité? *Revue Neurologique*. 162 (2). 214-221.
- Antiga E., y Caprioni M. (2015). The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clinical, cosmetic and investigation dermatology*. 13 (8), 257-265.
- Arroba Basanta M. (2018). Enfermedad celíaca. *Gastroenterología pediátrica*. FAPap Monogr 4. 39-52.
- Aufiero V., Fasano A., y Mazzarella G. (2018). Non-celiac gluten sensitivity: How its gut immune activation and potential dietary management differ from celiac disease. *Molecular Nutrition Food Research*. 62 (9).
- Badui Dergal, S. (2012). *La ciencia de los alimentos en la práctica*. México. Pearson Education. 172-176.
- Burkhardt G., Chapa-Rodriguez A., y Bahna L. (2018). Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy*. 73 (7). 1359-1368.
- Bathrellou E., Kontogianni M., y Panagiotakos D. (2018). Review article: Celiac disease and non-celiac gluten or wheat sensitivity and health in later life. *Maturitas* 112, 29-33.

- Caminero A., Sánchez M., y Verdú E. (2015). Microbiota en la enfermedad celíaca y trastornos relacionados. Capítulo 4. Elsevier, España. 53-80.
- Casella G., Villanacci V., Di Bella C., Bassotti G., Bold J., y Rostami K. (2018). Non celiac gluten sensitivity and diagnostic challenges. *Gastroenterology Hepatology from Bed to Bench.* 11 (3):197-202.
- Castillejo G. y Martín I. (2016). Disponible en: https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2016/09/guia-contenido_seminario-de-formacion.pdf/ Consultado: 11 de enero de 2019.
- Catassi C., Alaedini A., Bojarski C., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G., de Magistris L., Dieterich W., Di Liberto D., Elli L., Fasano A., Hadjivassiliou M., Kurien M., Lionetti E., Mulder C., Rostami K., Sapone A., Scherf K., Schuppan D., Trott N., Volta U., Zevallos V., Zopf Y., y Sanders D. (2017). The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) irritable bowel syndrome (IBS): An update. *Nutrients.* 9 (11).
- Cenit C., Codoñer-Franch P., y Sanz Y. (2015). Gut microbiota and risk of developing celiac disease. *Nutrients.* 7 (8). 6900-6923.
- Christensen M., Eller E., Mortz C., Brockow K., y Bindsvlev-Jensen C. (2018). Wheat-Dependent Cofactor- Augmented Anaphylaxis: A prospective study of exercise, aspirin and alcohol efficacy as cofactors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In practice.* 7 (1). 114-121
- Cobos J., Hernández A., y Remes M., (2017). Trastornos relacionados con el gluten: Panorama actual. *Medicina Interna de México.* 33 (4), 487-502.
- Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes T., y Kaukinen K. (2018). Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther.*; 47 (5) 563–572.

- Czaja-Bulsa G. (2015). Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*. 34 (2). 189-194.
- Czaja-Bulsa G., y Bulsa M. (2017). Review article: What do we know now about IgE-Mediated wheat Allergy in Children? *Nutrients*. 9 (1), 35.
- Davis M., Gilbert-Diamond D., Karagas R., Li Z., Moore H., Williams M., y Froost H. (2014). A Dietary-Wide Association Study (DWAS) of Environmental Metal Exposure in US Children and Adults. *PLOS ONE* 9 (9): e104768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104768>
- DeGeorge K., Frye J., Stein K., Rollins L., y McCarter D. (2017). Celiac disease and gluten sensitivity. *Primary Care Clinic* 44 (4) 693-707.
- Dendy D., y Dobraszczyk B. (2001). Cereales y productos derivados, Química y tecnología. España. *Acribia*. 1, 5.
- Denton M. (2019). Diseases and disorders. Celiac disease and gluten sensitivity. Nueva York, Estados Unidos. Lucent Press. 68.
- Elli L., Branchi F., Tomba C., Norsa L., Ferretti F., Roncoroni L., y Bardella MT. (2015). Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology*. 21 (23): 7110-7119.
- Elli L, Rossi V., Conte D., Ronchi A., Tomba C., Passoni M., Bardella M., Roncoroni L. y Guzzi G. (2015). Increased mercury levels in patients with celiac disease following a gluten-free regiment. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015, 953042. doi:10.1155/2015/953042
- Elli L., Villalta D., Roncoroni L., Barisani D., Ferrero S., Pellegrini N., Bardella M., Valiante F., Tomba C., Carroccio A., Bellini M., Soncini M., Cannizzaro

- R., y Leandro G. (2017). Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Digestive and Liver Disease*. 49. 138-146.
- Estevéz V., y Araya V. (2016). La dieta sin gluten y los alimentos libres de gluten. *Revista Chilena de Nutrición*. 43 (4). 428-433.
 - Faedo C., Gómez I., y González L. (2012). Alergias alimentarias: Diagnóstico y tratamiento. Madrid, España. Díaz de Santos. 613.
 - Faměra O, Hálová I., y Kouřimská L. (2017). Importance of food selection for celiac sprue disease. *Scientia Agriculturae Bohemica*. 48 (4). 202-207.
 - Ferreira A., Afani A., Lanza P., Aguillón JC., y Sepúlveda L. (2005). Inmunología (Básica y clínica). Mediterráneo LTDA. Santiago, Chile. 97 y 96.
 - Fonseca E. (2015). Dermatitis herpetiforme y otras manifestaciones cutáneas. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobwhere=1181212908741&ssbinary=true&blobheader=application%2Fpdf>. Consultado: 12 de febrero de 2019.
 - Gaete J., Donoso A., y Verdugo R. (2005). Tratado de neurología clínica. Santiago, Chile. Universitaria. 197.
 - Gil Hernández A. (2010). Tratado de nutrición. Tomo II Composición y calidad nutritiva de los alimentos. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España. 134.
 - Girbés T. (2019). Cereales. Disponible en: <https://docplayer.es/12613648-Cereales-introduccion-estructura-del-grano-del-grano-del-cereal->

[composicion-quimica-valor-nutritivo-y-almacenamiento.html](#). Consultado: 17 de julio de 2019.

- Hadjivassiliou M., David-Jones G., Sanders D., y Grünewald R. (2003). Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74 (9), 1221-1224.
- Hadjivassiliou M., Sanders D., Woodrooffe N., Williamson C., y Grünewald R. (2008). The cerebellum. 7 (3),494-498
- Hadjivassiliou M., Sanders D., y Aeschlimann D. (2015). Gluten-related disorders: Gluten ataxia. *Digestive Disease*. 33 (2), 264-268.
- Hamaker Bruce R. (2008). *Technology of functional cereal products*. Inglaterra, Woohed Publishing Limited. 214-224.
- Harnett J., Myers S., y Rolfe M. (2016). Probiotics and the microbiome in celiac disease: A randomized controlled trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2016. 2-16.
- Hernandez L., y Green P. Extraintestinal manifestations of celiac disease. (2006). *Current Science Inc*. 8 (5), 383-389.
- Herrera C., Bolaños N., y Lutz C., (2003). *Química de los alimentos, Manual de Laboratorio*. Costa Rica: Editorial de la Universidad de Costa Rica. 107.
- Hillson B. (2014). *The complete guide to living well gluten free: Everything you need to go from surviving to thriving*. Boston, Massachusetts. Da Capo Press. 46, 47
- Iaffaldano L., Granata I., Pagliuca C., Esposito V., Casaburi G., Salerno G., Colicchio R., Piccirillo M., Ciacci C., Blanco G., Guarracino M., Salvatore P., Salvatore F., D'Argenio V., y Sacchetti L. (2018). Oropharyngeal microbiome

evaluation highlights *Neisseria* abundance in active celiac patients. Scientific Reports. 8.

- Ierardi E., Losurdo G., Piscitelli D., Giorgio F., Amoroso A., Iannone A., Principi M., y DiAlfredo L. (2018). Biological markers for non-celiac gluten sensitivity: a question awaiting for a convincing answer. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench. 11, (3). 203-208.
- Igbinedion S., Ansari J., Vasikaran A., Gavins F., Jordan P., Boktor M., y Alexander J. (2017). Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. World Journal of Gastroenterology. 23 (40). 7201-7210.
- Kahaly G., Frommer L., y Schuppan D. (2018). Celiac disease and glandular autoimmunity. Nutrients. 10 (7), 814.
- Khwaja G., Bohra V., Duggal A., Ghuge V., y Chaudhary N. (2015). Gluten sensitivity - A potentially reversible cause of progressive cerebellar ataxia and myoclonus - A case report. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 9 (11). 7-8.
- Koehler P., y Wieser H. (2013). Chapter 2 Chemistry of Cereal Grains. En Handbook on Sourdough Biotechnology. Estados Unidos: Springer, US. 11-41.
- Lahoz-Hernández C. y Rodrigo L. (2013). Trastornos relacionados con el gluten y enfermedades desmielinizantes. Medicina Clínica. 140 (7). 289-336. Doi: 10.1016/j.medcli.2012.07.009.
- Lammers M., Herrera M., y Dodero V. (2018). Transnational chemistry meets gluten-related disorders. Chemistry Open. 7 (3), 217-232.
- López Muñoz F. (1999). Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia. Barcelona, España. Springer-Verlag Ibérica. 15 y 16.

- Lorenz K., y Kulp K. (1991) Handbook of cereal science of technology. New York, Estados Unidos. Marcel Dekker, Inc. 133, 331.
- Massorini S., Branchi F., Fraquelli M., Baccharin A., Somalvico F., Ferretti F., Conte D., y Elli L. (2018). Effect of a gluten containing meal on gastric emptying and gallbladder contraction. *Nutrients*. 10 (7).
- Morita E., Matsuo H., Chinuki Y., Takahashi H., Dahlström J., y Tanaka A. (2009). Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis-Importance of Omega-5 Gliadina as Causative Antigens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Allergology International*. 58 (4). 493-498.
- Nunes G., Barosa R., Patita M., Fernandes V., Gonçalves D., y Fonseca J. (2017). Adult celiac disease: The importance of extraintestinal manifestations. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 24 (6). 292-295.
- O´Gorman M., y Donnerberg A. (2008). Handbook of human immunology. Estados Unidos. Segunda edición. CRC Press. 384.
- Ortells Sempere M. (2003). Mecanismos celulares y moleculares de las enfermedades autoinmunes. Publicaciones de la Universidad de Alicante. España. 89, 92 y 94.
- Ospina Machado J. (2001). Características físico mecánicas y análisis de calidad de granos. Colombia. Universidad Nacional de Colombia. 16.
- Pastor Ayela T. (1987). Dermatitis. Club Universitario. España. 33.
- Peakman M., y Vergani D. (2011). Inmunología básica y clínica. España. Segunda Edición. Elsevier. 250-251.

- Pinto-Sanchez M., y Verdu E. (2018) Non-celiac gluten or wheat sensitivity: It's complicated! *Neurogastroenterology and Motility*. 30 (8)
- Pomeranz Y. (1989). Wheat is unique, structure, composition, procesing, end-use properties and products. Publicado por American Association of Cereal Chemists, Inc. Estados Unidos. 263-268.
- Raehsler S., Choung R., Marietta E., y Murray J. (2017). Accumulation of Heavy Metals in People on a Gluten-Free Diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 16 (2). 244-251.
- Reunala T., Salmi T., Hervonen K., y Kaukinen K. (2018). Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 10 (5), 602.
- Rivera C. (2016). Intolerancia al gluten y dermatitis herpetiforme ¿Causa-Efecto? Review. Trabajo final de Máster Nutrición y salud. Universitat Oberta de Catalunya.
- Rodrigo L., y Peña A. (2013). Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. España. *OmniaScience*. 482.
- Rodrigo L., Gorriti V., Alvarez N., Gómez de Castro C., de Dios A., Palacios L., y Santos-Juanes J. (2018). Cutaneous and mucosal manifestations associated with celiac disease. *Nutrients* 10 (7), 800.
- Rodríguez M., y Magro E. (2008). Bases de la alimentación humana. España: Netbiblo. 6-14.
- Rubio-Tapia A., Hill I., Kelly C., Calderwood H., y Murray J. (2013). American College of Gastroenterology clinical guideline: Diagnosis and Management of celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*. 108 (5). 656-677.

- Ruíz L. (2016). Fibra dietética: Definición, beneficios y métodos de cuantificación. [Tesis para obtener el grado de Licenciatura Química de Alimentos]. México. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. 36.
- Saez R., y Peña A. (2013). Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. España. Omnia Publisher SL. 467.
- Sanjinés L., Martínez M., y Magliano J. (2016). Dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la enfermedad celíaca. Revista Uruguaya de medicina interna. 1 (1), 5-11.
- Sapone A., Bai J., Clacci C., Dolinsek J., Green P., Hadjivassiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders D., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., y Fasano A. (2012). Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine 10 (13).
- Serena G., Camhi S., Sturgeon C., Yan S., y Fasano A. (2015). The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. Nutrients. 7 (9). 7143-7162.
- Scade J. (1975) Cereales. España. Acribia. 62, 63, 66.
- Scherf K., Brockow K., Biedermann T., Koehler P., y Wieser H. (2015). Wheat-Dependent exercise-induced anaphylaxis. Clinical Experimental Allergy. 46 (1). 10-20
- Sigala-Robles R., Aguayo-Patrón S., y Calderón de la Barca M. (2017). Genética, ambiente y asma asociados a enfermedad celíaca en la familia extendida de un niño afectado. Con Revista de gastroenterología de México. 83 (2). 80-85

- Tortora G., Funke B., y Case C. (2007). Introducción a la microbiología. Médica Panamericana. Novena edición. Buenos Aires, Argentina. 475.
- Valenti S., Corica D., y Romano C. (2107). Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Annals of Medicine*, 49 (7), 569-581.
- Verdú J. y Marín E. (2005). Nutrición para educadores, nutrición y salud. Ediciones Díaz Santos. Segunda edición. Madrid, España. 218
- Vici G., Belli L., Biondi M., y Polzonetti V. (2016). Gluten free diet and nutrients deficiencies. *Clinical nutrition* 35 (6). 1236-1241.
- Wünsche J., Lambert C., Gola U., y Biesalski H. (2018). Consumption of gluten free products increases heavy metal intake. *NFS Journal*. 12. 11-15.