

**TRABAJO DE FIN DE GRADO, GRADO DE MEDICINA**

**“NON-CELIAC WHEAT (GLUTEN)  
SENSITIVITY, AN UNSUSPECTED ENTITY”**

**“SENSIBILIDAD AL TRIGO (GLUTEN) NO CELÍACA, UNA ENTIDAD  
INSOSPECHADA”**



**AUTOR: JAVIER MARIANO CAMARÓN MALLÉN**

**DIRECTOR: MIGUEL MONTORO HUGUET**

**FACULTAD DE MEDICINA  
JUNIO 2017, ZARAGOZA**



**Universidad  
Zaragoza**

*“Me he dedicado a investigar la  
vida y no sé por qué ni para qué”*

*Severo Ochoa*

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>7</b>
Búsqueda bibliográfica preliminar:	7
Búsqueda bibliográfica definitiva:	7
Redacción y gestión de bibliografía:	7
<b>OBJETIVOS</b>	<b>7</b>
<b>SENSIBILIDAD AL TRIGO NO CELÍACA</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>HISTORIA DE LA ENFERMEDAD</b>	<b>8</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>9</b>
<b>COMPOSICIÓN DE LOS ALIMENTOS QUE CONTIENEN GLUTEN</b>	<b>11</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA DE LA STNC</b>	<b>12</b>
BASES INMUNOLÓGICAS	12
ENTERITIS LINFOCÍTICA (DUODENOSIS LINFOCÍTICA)	14
MODIFICACIONES EN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL	14
RELACIÓN DE LA STNC CON LA MICROBIOTA INTESTINAL	15
SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO	16
PROTEÍNAS DISTINTAS AL GLUTEN	16
FODMAPS	17
OTROS COMPONENTES: ADITIVOS Y EFECTO DEL GLUTEN EN RECEPTORES OPIOIDES	17
EFECTO PSICOLÓGICO/NOCEBO	17
<b>CLÍNICA</b>	<b>18</b>
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>19</b>
FASE 1	21
FASE 2	22
MONITORIZACIÓN DEL GLUTEN CON BIOMARCADORES	23
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>24</b>
<b>PRONÓSTICO/RIESGO FAMILIAR</b>	<b>25</b>
<b>RELACIÓN DE LA STNC Y EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE</b>	<b>26</b>

<b><i>INFLUENCIA DE LA DISBIOSIS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES</i></b>	
<b><i>GASTROINTESTINALES</i></b> _____	<b>26</b>
<b><i>NOMENCLATURA</i></b> _____	<b>26</b>
<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b> _____	<b>27</b>
<b><i>EFFECTOS EN LA BARRERA EPITELIAL INTESTINAL</i></b> _____	<b>29</b>
<b><i>INFLUENCIA EN LA RESPUESTA INMUNE</i></b> _____	<b>30</b>
<b><i>EFFECTOS EN LA FUNCIÓN SENSITIVO-MOTORA DEL INTESTINO</i></b> _____	<b>32</b>
<b><i>INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA</i></b> _____	<b>32</b>
<b><i>MICROBIOTA Y SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE</i></b> _____	<b>33</b>
<b><i>RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON LA STNC</i></b> _____	<b>33</b>
<b><i>INFECCION POR HELMINTOS Y REVERSIÓN DE LA DISBIOSIS</i></b> _____	<b>34</b>
<b><i>DESÓRDENES NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON LA STNC</i></b> _____	<b>34</b>
<b><i>NOMENCLATURA DE LA STNC</i></b> _____	<b>36</b>
<b><i>CONCLUSIONES E IDEAS CLAVE</i></b> _____	<b>37</b>
<b><i>BIBLIOGRAFÍA</i></b> _____	<b>39</b>
<b><i>ANEXOS</i></b> _____	<b>42</b>

## RESUMEN

La sensibilidad al trigo no celíaca es una patología en creciente interés, aunque por el momento es una enfermedad infradiagnosticada debido a su corta existencia. No es hasta 1978 cuando se comienza a describir, y han sido los últimos 5 años en los que se ha aumentado de forma exponencial el número de estudios sobre sus características. La prevalencia de la enfermedad se sitúa alrededor del 6%, frente al 1% que supone la enfermedad celíaca, con un claro predominio del sexo femenino.

Existe un gran debate acerca de cuál es realmente la etiología concreta de la STNC. Desde un principio se ha pensado en que es el gluten el causante de la sintomatología, pero en diversos estudios se ha demostrado que hay varios pacientes que no mejoran eliminando el gluten de la dieta pero si otras proteínas como los inhibidores de la alfa-amilasa-tripsina (ATIs) o los FODMAPs (Fermentable Oligo, Di, and Monosaccharides And Polyols). Existen varias teorías acerca de su fisiopatología, y últimamente se acepta que tiene gran implicación el sistema inmune, junto con la permeabilidad de la membrana epitelial intestinal, y ello implica directamente a la microbiota intestinal.

En este trabajo se va a desarrollar como estas moléculas llegan a causar la sintomatología, ayudadas por la disbiosis que ocurre en la microbiota intestinal. También se desarrollarán las distintas teorías que describen como puede cambiar la microbiota y qué efectos tiene esta situación para el organismo, así como los factores modificables como la dieta.

Por último también se desarrollará un breve comentario acerca de una de las manifestaciones extraintestinales más importantes a nivel neurológico.

## ABSTRACT

Non-celiac wheat sensitivity (NCWS) is a pathology with increasing interest, nonetheless, for now it is an underdiagnosed disease due to its short existence. It is not until 1978 when it is firstly described, and these last 5 years is when the number of cases studying its characteristics has grown in an exponential way. The prevalence of said disease is around 6%, against 1% the celiac disease involves, with a clear predominance of the female gender.

There is a great debate regarding what is the real, concrete etiology of the NCWS. Since the beginning, it has been thought that gluten is the cause of the symptomatology, but various studies have proven there are several patients that do not improve once gluten is eliminated from the diet, but they do so with other proteins such as amylase-trypsin inhibitors (ATIs) or the fermentable Oligo, Di, and Monosaccharides And Polyols (FODMAPs). There are some theories about its physiopathology, and lately the implication of the immune system, along with the permeability of the epithelial intestinal membrane is being accepted, directly implicating the intestinal microbiota.

This project is going to develop how these molecules are able to cause the symptomatology, helped by the dysbiosis that happens in the intestinal microbiota. The different theories describing how the microbiota can change and the effects of this situation for the organism, as well as the modifiable factors like the diet, are also going to be developed.

Lastly, there will be a brief comment regarding one of the most important extraintestinal manifestations at a neurological level.

## **PALABRAS CLAVE**

Sensibilidad al trigo no celíaca

Sensibilidad al gluten no celíaca

Microbiota

Microbioma

Dieta sin gluten

Permeabilidad intestinal

Gluten

Inhibidores de la alfa-amilasa tripsina (ATIs)

FODMAPs (Carbohidratos fermentables)

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Búsqueda bibliográfica preliminar:**

Se realiza una búsqueda inicial para conocer la enfermedad en sí y la variabilidad de artículos que existen. Para ello se utiliza la base de datos de PubMed y la página Medline Plus. Una vez claros los conceptos a desarrollar, se elabora un primer índice con la estructura del trabajo.

### **Búsqueda bibliográfica definitiva:**

Una vez que todos los conceptos claros, se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed (MEDLINE) de la US National Library of Medicine, empleando descriptores y filtros adecuados. Se intentó priorizar los artículos en función de su nivel de evidencia, dando un mayor peso a las revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos de calidad. En esta base de datos se utilizan términos como “non-celiac wheat sensitivitiy”, “non-celiac gluten sensitivity”, “microbiota”, “microbiome”, “dysbiosis”, “intestinal barrier permeability”, “free-gluten diet”, y se realizan numerosas combinaciones. Se seleccionan artículos hasta el día 15 de mayo de 2017, día en el que se utiliza el último artículo. Se ha intentado utilizar artículos del 2012 en adelante, aunque se ha creído pertinente el nombrar los primeros estudios que hay sobre la enfermedad en 1978 y 1980, además del uso de dos artículos de la década del 2000 acerca de la microbiota por su calidad. Por último se ha recurrido al número de marzo de 2017 de la revista “Gastroenterology Clinics” ya que ha estado exclusivamente dedicada a la microbiota y sus relaciones con diferentes patologías digestivas y neurológicas.

### **Redacción y gestión de bibliografía:**

Se utiliza el programa informático Word en su versión de 2013 para la redacción del trabajo y se utiliza el gestor bibliográfico Mendeley para facilitar la organización de la bibliografía.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son reunir la información reciente de calidad que existe en la Literatura para conocer todos los aspectos de esta patología tan desconocida hasta hace unos pocos años e intentar investigar cuales son los criterios diagnósticos más fiables para desarrollar en un futuro la profesión médica, siguiendo el camino de la “Medicina basada en la Evidencia”. Por otro lado se investiga hasta qué punto la microbiota intestinal tiene un papel importante en la patogénesis de la enfermedad, y los distintos factores modificables existentes para prevenirla o tratarla.

## **SENSIBILIDAD AL TRIGO NO CELÍACA**

### **INTRODUCCIÓN**

La sensibilidad al trigo no celíaca constituye una entidad desconocida hasta hace prácticamente una década, en la cual ha crecido el interés de forma exponencial. Es una enfermedad que poco se parece a la enfermedad celíaca, aunque a priori parezcan “hermanas” ya que la patología celíaca tiene una clara implicación autoinmune que la sensibilidad al trigo no posee. Comparte algo de sintomatología, sobre todo digestiva, pero incluso el componente gluten como activador de la enfermedad no es común a ambas como se desarrollará más adelante, existiendo otras sustancias que apuntan a desencadenantes, como proteínas o carbohidratos. En el **Anexo 1** se encuentran las principales diferencias entre enfermedad celíaca y sensibilidad al trigo no celíaca.

Esta patología que hasta hace unos años se etiquetaba con otros diagnósticos, o se proponía la dieta libre de gluten como tratamiento sin llegar a investigar la causa de los síntomas, ha empezado a tener un papel importante por su prevalencia tanto en las consultas de Gastroenterología como en las de Atención Primaria. Antiguamente había pacientes que presentaban sintomatología, sobre todo extraintestinal, como puede ser el aturdimiento o embotamiento además de sus síntomas digestivos y se les prescribían distintos fármacos, desde antiinflamatorios hasta antidepresivos, siendo que con una dieta sin gluten dichos síntomas podían desaparecer.

Es por eso que nace el interés de conocer más sobre esta patología que junto con el también creciente interés acerca de la microbiota intestinal y su forma de desencadenar enfermedades gastrointestinales, se solapan en un mismo camino: la disbiosis como causa de sensibilidad al gluten no celíaca.

### **HISTORIA DE LA ENFERMEDAD**

La Sensibilidad al Trigo no Celíaca (STNC) o como también la denominan muchos autores, Sensibilidad al Gluten no Celíaca (SGNC) constituye una entidad clínica verdaderamente novedosa, ya que hasta 1978 no se describió lo que parece ser el primer caso constatado por la literatura(1). En tal año se presentaron los casos clínicos de dos pacientes no celíacos, una mujer con diarrea y un hombre con distensión abdominal y cefalea cuyos síntomas ceden con una dieta sin gluten y vuelven a empeorar tras volver a introducirla.



Pero no es hasta 1980 cuando se publica la primera serie con pacientes a los cuales se les realiza una biopsia yeyunal, que es normal y los cuales tenían unos determinados síntomas gastrointestinales que desaparecen tras retirar el gluten(2). Este estudio supone el primer ensayo de doble ciego acerca de este tema.

Durante 20 años, hasta el año 2000 apenas se hace mención a esta entidad donde un nuevo estudio define una serie de pacientes que no cumplen los criterios para enfermedad celíaca ni alergia al trigo y son estos dos estudios los que constituyen la base para la posterior investigación acerca de la enfermedad. Hasta entonces los pacientes con dicha sintomatología tras la exposición al gluten, con serología negativa (anticuerpos antitransglutaminasa negativos) e IgE negativa no eran aconsejados en dejar el gluten porque no se pensaba que fuera la causa de sus síntomas, por lo que en algunos casos sufrían problemas mentales y eran derivados a los psiquiatras(3).

En 2010 Sapone et al. describen el diagnóstico y la clínica realizando un diagnóstico diferencial con la enfermedad celíaca por la ausencia de una base inmunológica en su fisiopatología. En 2011 se realiza en Londres la primera reunión de expertos donde se intenta clasificar las patologías que tienen que ver con el gluten. Es en 2014 en Salerno, Italia, cuando se establece un protocolo de diagnóstico unificado para tratar de ubicar a los pacientes en una entidad clínica adecuada para salvar la dificultad de no tener marcadores específicos y objetivos.

En los últimos 7 años ha habido un aumento muy significativo en la cantidad de artículos publicados tratando de entender la epidemiología, fisiopatología, clínica y tratamiento aunque la dificultad existente por la variada la calidad de los estudios, como se defiende más adelante, hace tediosa esta tarea.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Existe cierta controversia acerca de la prevalencia y la incidencia de la enfermedad. Esto es debido a varios factores, aunque sin duda la corta historia de la enfermedad, junto a la falta de estudios a largo plazo y el sobrediagnóstico en según qué casos (incluyendo otras enfermedades como puede ser la enfermedad celíaca o la intolerancia a otros compuestos del trigo por una parte) y el infradiagnóstico en otros casos (debido mayormente a la población que al encontrarse frente a unos síntomas digestivos determinados decide por su cuenta el iniciar una dieta libre de gluten) hace muy difícil el establecer con exactitud la prevalencia de la enfermedad.

Es de sobra conocida la prevalencia de la enfermedad celíaca, que se sitúa en torno al 1% de la población aunque lo que coinciden la mayoría de autores es en que la STNC es más común que la enfermedad celíaca(4). La evidencia actual sitúa la prevalencia alrededor de un 6% en EEUU y hasta en el 10% en España(5).

En cuanto a la población más afectada parece ser que son las mujeres que se encuentran entre la 2ª y la 5ª década de la vida, muchas de ellas diagnosticadas como la entidad de síndrome de intestino irritable que dependen directamente de la exposición al gluten, una vez descartadas otras patologías como son la alergia al trigo o la propia enfermedad celíaca(5). El ratio de la enfermedad mujeres afectas por hombre afecto parece estar cercano al 6:1(6).

En la literatura actual también se encuentran casos en la edad pediátrica, las dos principales series, la de Mastrototaro et al. y la de Francavilla et al. en la que 12 y 15 casos de forma respectiva describen una clínica similar a la encontrada en adultos. Además otro estudio en Nueva Zelanda afirma que el 5% de los niños evitaban alimentos con gluten para no padecer determinados síntomas gastrointestinales, aunque no se menciona si en dicha muestra había niños con enfermedad celíaca(6). En los primeros estudios que se realizaron se demostró que la prevalencia de niños que consumían una dieta con gluten era 5 veces mayor que la enfermedad celíaca, 5% vs 1%(7). Además, los pacientes con síndrome del intestino irritable, una patología que afecta al 15% de la población, muestran mayor prevalencia de STNC que la población normal (35% versus 11%,  $P < 0,0001$ ).

Se está observando en los últimos años que están aumentando aquellas enfermedades que dependen de la exposición al gluten. Esto es debido a varias razones:

1. Principalmente por la extensión de la dieta Mediterránea que tiene como característica una alta ingesta de alimentos con gran cantidad de gluten, es por tanto que en la zona Mediterránea donde más gluten se consume (se pueden superar los 20g en determinados países)(3).
2. Por otro lado, la automatización de la agricultura y el aumento de uso de pesticidas han favorecido la aparición de nuevos tipos de trigo con su aumento de toxicidad frente a nuevos péptidos que favorecen enfermedades relacionadas con el gluten.
3. La industrialización y la necesidad de producir mayor cantidad de pan en menor tiempo y de forma más económica ha provocado que se acorten los tiempos de fermentación, lo que provoca un aumento de la cantidad de gluten frente a décadas anteriores(3).
4. Por último, la mejora en las herramientas diagnósticas también ha influido en aumentar la prevalencia debido a mejor aproximación diagnóstica.

De forma paralela, ha aumentado la venta de alimentación sin gluten, especialmente en EEUU donde los datos conocidos de 2012 suponían un aumento del 19% en el sector(5). Dicho aumento, motivado por la creencia popular de que la dieta sin gluten es más saludable, junto a la presión mediática que ejercen celebridades del mundo del espectáculo han sido determinantes en este hecho y tiene consecuencias psicológicas en la población que van a influir en el efecto placebo y nocebo del tratamiento que se expondrán más adelante. Por último, se investigó cual era el ratio de citaciones acerca de la STNC en el buscador Google respecto a PubMed y era mayor a 5000:1, lo que orienta a un problema más bien mediático que una entidad médica importante(8). Se calcula que en el año 2016 hasta un tercio de la población sana ha intentado restringir el gluten en sus dietas(9).

### **COMPOSICIÓN DE LOS ALIMENTOS QUE CONTIENEN GLUTEN**

La verdadera importancia fisiopatológica la tienen las proteínas de los alimentos como el trigo, cebada, centeno o avena. Como más adelante se expone, no solo se están estudiando aquellas proteínas que forman el gluten, ya que pueden ser otras las que sean la causa de la STNC, debido a los resultados contradictorios existentes en la literatura.

Por lo tanto, por una parte tenemos el gluten, que está formado a su vez por glutelinas (proteínas insolubles en alcohol, de la cual la más representativa es la glutenina, que se encuentra en el trigo) y por otra parte las prolaminas, que son solubles en alcohol y son la gliadina (en trigo), la hordenina (cebada) y avenina (en la avena). Son las proteínas más abundantes en este tipo de alimentos.

Por otra parte, hay proteínas que son distintas del gluten, como las aglutininas del germen del trigo o los inhibidores de la alfa-amilasa-tripsina (ATIs).

También, dentro de la composición, se encuentran los FODMAPs, que son oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polialcoholes fermentables; los cuales también están teorizados como causantes de la sintomatología digestiva, sobre todo los fructanos.

Por último también tienen otros componentes, como el resto de alimentos, que por el momento no están descritos como participantes en la fisiopatología y son lípidos, polifenoles, etc.(5).

Es bastante frecuente encontrar en estos pacientes con STNC otras intolerancias, como a la lactosa y en menor medida a la fructosa(9).

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA STNC**

Existen varias teorías que tratan de explicar el mecanismo fisiopatológico por el cual, bien sea el gluten, o las proteínas no gluten causan la sintomatología que presentan estos pacientes(10). La mayoría de artículos que existen hasta la fecha, realizan hipótesis, y recomiendan que se realicen más estudios posteriormente para confirmarlos con la suficiente evidencia.

En lo que la mayoría coinciden es el mecanismo inmune que interviene en el proceso, y por otra parte se está investigando el papel que tiene la microbiota intestinal en alterar la permeabilidad de la barrera intestinal, no obstante, en este apartado, los resultados son más contradictorios, ya que aunque la mayoría afirman que la permeabilidad aumenta, otros no han sacado resultados concluyentes e incluso alguno afirmaba la disminución de la permeabilidad.

El motivo más plausible de esta divergencia de resultados, sin duda tiene que ver con la definición de STNC a la hora de incluir a los pacientes en los estudios, siendo absolutamente necesario el descartar la enfermedad celíaca. Aquí es donde surge la discrepancia, ya que algunos estudios incluyen pacientes con HLA-DQ2/DQ8 negativo, con biopsias sin linfocitos intraepiteliales y otros estudios, aunque incluyen pacientes que se ha descartado la enfermedad celíaca, tienen un haplotipo HLA compatible y en la biopsia un grado Marsh 1 e incluso con depósitos de anticuerpos anti-transglutaminasa 2 lo cual hace dudosa la exclusión de enfermedad celíaca. Incluso existen trabajos en los que se incluyen pacientes que perciben cierta intolerancia al gluten, de forma totalmente subjetiva. El solapamiento de síntomas en la enfermedad inflamatoria intestinal con la STNC también juega un papel importante en este hecho(5).

En el **Anexo 2** se adjunta una tabla con los principales y más importantes mecanismos fisiopatológicos.

## **BASES INMUNOLÓGICAS**

Se ha demostrado una clara respuesta inmune contra el agente nocivo, de tipo respuesta inmune innata. Aquí es donde encontramos una de las principales diferencias en cuanto a la enfermedad celíaca, ya que esta última pone en marcha un mecanismo inmune adaptativo. Es por ello, que la STNC no precisa de la existencia del haplotipo HLA-DQ2/DQ8 que es necesario en la enfermedad celíaca (se encuentra en el 99% de los pacientes) y solo se presenta en el 46% de los pacientes con STNC, lo cual lo hace equiparable al 30% de la población general(3).

Teniendo clara la intervención del sistema inmune, la pérdida de la homeostasis, como en el resto de patologías en el que interviene la inmunidad, es el primer paso para la aparición de estos problemas. Es el gluten, y los péptidos que acompañan los que inician la cascada inmune al contactar con el intestino, induciendo la respuesta inmune innata al estimular las células dendríticas con lo que se termina en una infiltración leucocitaria e inflamación de la mucosa intestinal. En contraste con esto, tenemos la enfermedad celíaca que muestra una sobreexpresión de marcadores de inmunidad adaptativa, que no encontramos en las biopsias de pacientes con STNC, como la interleuquina-17A, la interleuquina-6, el interferón gamma, la interleuquina-17 y 21.

Otro dato que orienta hacia la hipótesis de que la STNC está mediada por la inmunidad innata, es la importancia que juegan los receptores tipos TOLL (TLRs) en este proceso. Estos receptores son proteínas que se encuentran en la membrana de los macrófagos y células dendríticas que reconocen moléculas de patógenos externos, por ejemplo bacterias. Estas rompen la barrera de la mucosa intestinal y se ponen en contacto con los receptores tipo TOLL y activan a las células de la respuesta inmune. Se ha demostrado un aumento de la expresión de TLR2 y en menor medida de TLR1 y TLR4 en las biopsias de pacientes con STNC en comparación de pacientes celíacos(3).

Otro apunte más sobre el tema es la menor expresión de la proteína FOXP3 en la STNC frente a la enfermedad celíaca, la cual es un marcador de pérdida de homeostasis inmune, lo cual favorece las condiciones para desarrollar eventos autoinmunes. En definitiva podría interpretarse que en la STNC hay una reducción de la respuesta inmune adaptativa en relación con la enfermedad celíaca(3). Se ha estudiado bastante acerca de cómo la exposición gliadina produce un aumento de producción de interleuquina-15, la cual parece ser la primera señal que desencadena la respuesta inmune adaptativa en la enfermedad celíaca. Esta exposición también aumenta la sobreexpresión de receptores para la IL-15 (in vitro). Por lo tanto una de las teorías es que la STNC active la respuesta inmune innata a la gliadina, aunque con fallo posterior de la respuesta adaptativa, quizá debido a algún factor como la falta del genotipo HLA DQ2/DQ8 o la alteración de la permeabilidad intestinal, por lo que en definitiva habrá una respuesta inflamatoria de baja intensidad, superior a los controles sanos pero inferior a la que encontramos en la enfermedad celíaca(5).

En contradicción a lo anterior, ha habido un estudio que sí que ha demostrado un aumento de expresión de interferón gamma, que es un marcador de respuesta inmune adaptativa en pacientes con STNC(5).

### **ENTERITIS LINFOCÍTICA (DUODENOSIS LINFOCÍTICA)**

Este es uno de los puntos en discrepancia de los distintos autores. La enteritis linfocítica se considera como tal cuando en la biopsia se encuentran más de 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales (Marsh 1), aunque es preciso que no exista ni hiperplasia de criptas ni atrofia de las vellosidades, ya que se clasificaría como Marsh 2 o superior y ahí sí que hablaríamos de enfermedad celíaca. Esta lesión, como bien se puede entender es tremendamente inespecífica, ya que aparte de encontrarla en primeras fases de la enfermedad celíaca, podemos observarlo en otras patologías como en el sobrecrecimiento bacteriano, en la infección por *H. pylori*, el uso de AINEs o en la enfermedad inflamatoria intestinal entre otros.

Varios estudios han demostrado recientemente que los pacientes con enteritis linfocítica que adoptan como tratamiento la dieta sin gluten, tienen tanto una mejoría clínica como histológica independientemente si su serología es positiva o negativa para enfermedad celíaca(5).

A pesar de todo esto también hay pacientes que no presentan el grado histológico Marsh 1 ya que no tienen en la biopsia infiltrados linfocitarios. Aproximadamente el 60% de pacientes con STNC muestran una biopsia totalmente normal, con un recuento linfocitario menor de 25. Como conclusión, podemos afirmar que en los pacientes con STNC van a tener un grado histológico tipo Marsh 0 a 1 siendo mayor de 2 criterio diagnóstico para enfermedad celíaca.

### **MODIFICACIONES EN LA PERMEABILIDAD INTESTINAL**

Esta teoría sin duda alguna es la que más información contradictoria aporta sobre la fisiopatología de la enfermedad. La forma de medir la permeabilidad, fundamentalmente es el uso del test de la lactulosa/manitol y por la expresión de proteínas que regulan la permeabilidad intestinal, tales como la ocludina, la claudina y la zonulina(5). Dos de los primeros estudios (Biesekierski et al.) que se realizaron no mostraron alteraciones en la permeabilidad intestinal tras la exposición al gluten, pero el tercero que se realizó, doble ciego y controlado con placebo (Vazquez-Roque et al.), los pacientes que recibieron gluten sí que presentaban un aumento de la permeabilidad del intestino delgado y colon. Además este efecto fue más marcado en aquellos pacientes con un haplotipo HLA-DQ2/DQ8, por lo que en ello está implícita la posibilidad de que dentro de este grupo de pacientes hubiese pacientes con formas leves de enfermedad celíaca. Este último estudio incluía pacientes con síndrome de intestino irritable con síntomas digestivos con predominio de diarrea que no tenían una percepción de estar sensibilizados al gluten, al contrario que los dos anteriores(5).

Por otra parte, en una revisión(3) realizada por Volta et al., considerada de buena calidad, asegura que los pacientes con STNC tienen una marcada disminución de la permeabilidad y de expresión del ARNm para la proteína claudina-4 (que también apunta a reducción de la permeabilidad), lo que contradice los otros estudios y clasifica la STNC como enfermedad que disminuye la permeabilidad intestinal diferenciándola de la enfermedad celíaca en la cual sí que hay consenso en el aumento de la permeabilidad.

Se han encontrado niveles elevados de FABP2 (intestinal fatty acid binding protein) que apoyan la discontinuidad de la barrera intestinal, rompiendo su integridad y con su consecuente translocación bacteriana, fundamentado por la presencia de anticuerpos anti-flagelina y anti-endotoxina(11).

Aunque en este documento aceptaremos como válida la hipótesis de que la permeabilidad intestinal está aumentada, basando el argumento en la calidad del estudio de Vazquez-Roque y sus criterios de exclusión de la enfermedad celíaca. Además los expertos respaldados por gran cantidad de artículos defienden finalmente la idea del aumento de permeabilidad(8). Serán necesarios más estudios para aclarar esta condición, intentando descartar la enfermedad celíaca de forma contundente y estudiando el efecto que puede tener incluir pacientes con síndrome del intestino irritable.

#### **RELACIÓN DE LA STNC CON LA MICROBIOTA INTESTINAL**

Se ha demostrado que existe diferencia entre los pacientes celíacos tratados y no tratados en la microbiota intestinal de estos, así como diferencias entre celíacos y controles sanos. En los celíacos, parece haber una menor diversidad y una distinta composición, en los cuales *Bacterioides* y *E. coli* estarían aumentados, mientras que las especies de *Bifidobacterium* se encuentran en menor cantidad, todo esto respecto a los controles. Por lo tanto se postula la posibilidad que en la STNC ocurra esto de igual manera(6).

Se han encontrado diferencias en los antígenos de la luz intestinal, causados por un incremento de bacterias Gram-negativas y un descenso de bacterias Gram-positivas (Lactobacilos). Esto puede tener una importancia muy relevante tanto en la fisiopatología de la enfermedad (junto con el gluten) pero también en los síntomas(12).

Es la enfermedad celíaca la que tiene numerosos estudios relacionando la microbiota. En ellos afirman, que algunas bacterias como *Bacterioides fragilis* estén aumentadas en número, como ya se ha comentado y que estas son capaces de hidrolizar la gliadina para generar péptidos tóxicos, en cambio, otras como *Bifidobacterium* están disminuidas, y estas pueden hidrolizar la

gliadina y sus productos peptídicos no son tóxicos. Otras familias que están aumentadas en número en la enfermedad celíaca son los estafilococos, *Baacterioides*, *Clostridium* y *Escherichia*(13).

Otro concepto importante es que esta microbiota puede ser modificada con la dieta sin gluten, no solo en pacientes con enfermedad celíaca sino también en sanos, provocando un aumento en la familia *Escherichia* y *Enterobacteriaceae*(13).

Además, en uno de los estudios experimentales con ratones se comprobó que la administración de indometacina provocaba cambios en la microbiota(9).

Al ser este un tema tan extenso, se tratará de forma profunda más adelante en un apartado propio.

### **SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO**

Parece ser que la existencia de linfocitos CD3 y mastocitos en la mucosa del epitelio intestinal, junto con la reducción de la expresión del transportador de recaptación de la serotonina, favorece que la actividad de la 5-hidroxitriptamina sea más prolongada y que aumente la secreción de acetilcolina, por lo que se activa el sistema nervioso colinérgico. Esto parece tener una gran importancia en los síntomas gastrointestinales de la STNC(14). Posteriormente se realizó un estudio experimental para verificar esta hipótesis en los que en ratones transgénicos con HLA-D, la administración de gliadina provoca un aumento de liberación de acetilcolina en el plexo mientérico, lo que provoca un estado hipersecretor intestinal y un aumento de la contractilidad de la musculatura intestinal(5). Además, con la retirada de la gliadina provocó una reversión de estos signos(3).

### **PROTEINAS DISTINTAS AL GLUTEN**

Los estudios recientes no solo consideran al gluten el causante de activar todos estos procesos fisiopatológicos, sino que las otras proteínas que no forman parte del gluten parece que pueden tener una importancia bastante notable. Los investigadores se han centrado en un tipo concreto de proteínas, los inhibidores de la amilasa-tripsina (ATIs) que son unos fuertes activadores de la respuesta inmune innata sobre todo ante monocitos, macrófagos y células dendríticas ya que provocan que estos liberen sus citoquinas. Estas proteínas no solo intervienen aquí sino que provocan inflamación en otras reacciones inmunes, como la enfermedad celíaca o el asma de los panaderos, una patología laboral(3).

Esta es una de las razones por las cuales algunos autores desestiman el nombre de sensibilidad al gluten no celíaca y proponen la nomenclatura de sensibilidad al trigo no celíaca.



### **FODMAPS**

Los FODMAPs son hidratos de carbono de cadena corta (oligosacáridos), disacáridos y monosacáridos, alcoholes fermentables y polioles que forman parte del trigo. Estas moléculas se fermentan por las bacterias de la luz intestinal, y se producen ácidos grasos de cadena corta, gas y lactato y provocan los síntomas digestivos típicos de sensación de distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea y meteorismo(5). Los síntomas digestivos se han relacionado con el alto contenido del trigo en fructanos, que son oligosacáridos de cadena larga que se absorben muy poco y están disponibles para que las bacterias las fermenten. Al fermentarse estos productos, se produce liberación de amonio y sulfuro de hidrógeno que, a parte de los síntomas digestivos, pueden provocar los síntomas sistémicos tales como la astenia. En este apartado, también es importante la microbiota intestinal. Debido a la osmolaridad alta de estos productos, se aumenta la cantidad de agua de la luz intestinal, que junto al gas de la producción bacteriana, también influye en los síntomas digestivos(6).

### **OTROS COMPONENTES: ADITIVOS Y EFECTO DEL GLUTEN EN RECEPTORES OPIOIDES**

Aparte de las ATIs y los FODMAPs, hay que tener en cuenta que estos productos tienen productos conservantes y aditivos, tales como glutamatos, benzoatos, sulfitos y nitratos. Cuando estos pacientes tienen una hipersensibilidad intestinal, provoca que estos productos químicos afecten más y se unan a los otros causantes de la clínica. De hecho, uno de los tratamientos que se proponen en uno de los estudios más relevantes, aseguran que una dieta sin gluten, muy baja en FODMAPs y con los menos aditivos posibles es la más adecuada para este tipo de pacientes para mejorar su sintomatología(3).

En el **Anexo 3** se muestran como resumen los diferentes activadores de la enfermedad y qué respuesta condicionan(15).

Por otro lado, y que juega un papel importante en la STNC es que las proteínas del gluten pueden simular el efecto de los opiáceos en los receptores opioides, alterando el tránsito intestinal en pacientes sanos y de forma reversible con naloxona(3).

### **EFECTO PSICOLÓGICO/NOCEBO**

Por último, como factor a tener en cuenta en la fisiopatología de la STNC tenemos el efecto psicológico. Consiste en la inducción de la creencia que las dietas con gluten pueden provocar estos síntomas y la somatización de los mismos en el paciente. Esto se ve incrementado con las campañas publicitarias que llevan a cabo determinadas empresas alimenticias en los diferentes medios de comunicación y a las “modas” que personas “célebres” del mundo del espectáculo y de la moda afirman ser las adecuadas para el consumo humano.

No hay que olvidar que detrás de esto se mueven importantes intereses económicos y que por el momento, en España, la dieta libre de gluten es mucho más cara que la dieta mediterránea, lo cual sigue siendo un problema para ciertos sectores de la población.

Por lo tanto, esto acaba provocando un efecto nocebo en algunos estudios, en los que se incluyen pacientes que se autodenominan “sensibles al gluten” y en el momento que se realiza la experimentación, en ensayos a doble ciego, algunos pacientes con placebo presentan la sintomatología clínica de la STNC. En una revisión reciente de 2016, se concluyó que este efecto podía presentarse hasta en un 40% de los pacientes incluidos en estos estudios(16).

## **CLÍNICA**

Los síntomas se pueden dividir en gastrointestinales y extra-gastrointestinales, en función si el gluten afecta a nivel local o a nivel sistémico. La mayoría de estudios coinciden en los datos que se muestran a continuación.

Por una parte tenemos los síntomas más frecuentes a nivel gastrointestinal, que son: molestia abdominal en un 77%, sensación de distensión abdominal en un 72%, diarrea en un 40% de los pacientes y estreñimiento en un 18%. Cerca del 20% de pacientes presentaban reflujo gastroesofágico y un 10% tenían úlceras bucales. Se ha demostrado que los pacientes que muestran signos de microinflamación en la mucosa del intestino delgado muestran signos de malabsorción debido a bajos niveles de ferritina (16-23% de los pacientes), vitamina D (11-16%) y deficiencia de folato (7-11%). Muchas veces esto se asocia a osteopenia, detectable mediante densitometría ósea(9).

En cuanto a los síntomas extra-gastrointestinales, el más común es aturdimiento mental, que los ingleses denominan como “foggy mind”, que tiene relación directa con la ingesta del gluten y parece ser el causante de este síntoma, en un 42%. Además había otros síntomas tales como fatiga en un 36%, rash cutáneo en un 33%, cefaleas en un 32%, dolor muscular y articular en un 28% (muchas veces simulando una fibromialgia), entumecimiento de piernas o brazos en un 17%, depresión o ansiedad en el 15% y anemia en un 15% de los pacientes estudiados(3). Se ha intentado relacionar la STNC en niños con el autismo pero no ha habido datos estadísticamente significativos que apoyen esta teoría(7).

En la tabla del **Anexo 4**, se muestran los resultados de este estudio y la comparación con otro estudio de buena calidad científica, del centro de Maryland.

Los síntomas tienen una latencia entre la ingesta y su aparición, que varía desde las pocas horas hasta incluso días, lo cual puede servir para realizar un diagnóstico diferencial con la alergia al trigo, en el cual los síntomas aparecen a los pocos minutos de la exposición al alérgeno y con la enfermedad celíaca, en la cual los síntomas pueden tardar desde semanas hasta años(3).

En cuanto a los niños, parece ser que los síntomas extra-intestinales son menos frecuente, siendo los más habituales el dolor abdominal y la diarrea crónica(6). Además es importante recalcar que estos pacientes tienen un menor compromiso del peso y deficiencias nutricionales con menor frecuencia y severidad (sobre todo vitamina D y hierro) que los pacientes con enfermedad celíaca.

No obstante es importante recalcar que este síndrome es raro en la infancia y más frecuente en adolescentes y adultos, con un alto caso de diagnósticos en ancianos. Además la frecuencia en mujeres, como ya se ha comentado en el apartado de epidemiología, el ratio respecto a hombres es de 6:1 y la media de edad de diagnóstico se acerca a los 55 años.

Por último, hay que recordar que hasta el 50% de los pacientes con STNC presentan síndrome de intestino irritable u otras intolerancias, como a la lactosa(3). Muchos de los pacientes con STNC son diagnosticados como síndrome del intestino irritable(17).

## **DIAGNÓSTICO**

Aquí es donde surge uno de los motivos de la realización de este trabajo. Hasta hace unos pocos años, la STNC ha sido una entidad desconocida para muchos profesionales de las Ciencias de la Salud, por lo que es lógico que exista un infradiagnóstico marcado. Por otro lado, una vez descrita la enfermedad, no había un consenso en cómo debería diagnosticarse esta entidad, por lo que muchos profesionales realizaban diagnósticos de exclusión, es decir, descartaban la enfermedad celíaca y la alergia al trigo, y si retirando la dieta con gluten, y cuando los pacientes mejoraban, se les diagnosticaba de STNC.

Es entonces cuando surge la necesidad de unos criterios estandarizados para realizar un correcto diagnóstico antes de empezar el tratamiento. En este punto hay que recordar que hay muchos pacientes que por su propia cuenta o por consejo profesional comienzan con una dieta sin gluten y aunque piensen que si tienen un problema con el gluten, no lo van a saber con certeza al no estar diagnosticados.

Esta estrategia de diagnóstico y tratamiento o “test of treatment” va a ser la base para realizar el correcto diagnóstico, pero de una forma reglada y consensuada. Sin duda, va a ser este ensayo (en forma de doble ciego) el gold standard para el diagnóstico de la STNC, más útil que cualquier biomarcador que existe hasta el momento(9).

Es por esta gran variabilidad de criterios diagnósticos, que en Octubre de 2014 se realiza una reunión de expertos en Salerno, Italia, y se realiza un protocolo útil para el correcto diagnóstico, ya que la ausencia de marcadores sensibles y específicos que puedan monitorizar todo el proceso de la eliminación y reintroducción posterior del gluten, dificulta la tarea diagnóstica.

Este protocolo se divide en dos fases fundamentales. En la primera fase se va a evaluar la respuesta a la retirada del gluten, que a su vez será el tratamiento definitivo una vez constatada la enfermedad, la dieta libre de gluten. En la segunda fase se va a reintroducir el gluten en la dieta para evaluar la respuesta que tiene el paciente con sus síntomas. Queda implícito que antes de todo esto, debemos de descartar la enfermedad celíaca y otras patologías como la alergia al trigo, realizando biopsia intestinal en los casos necesarios. En los casos en los cuales los pacientes ya estén con una dieta sin gluten, ya sea por iniciativa propia o por criterio profesional, será necesario un protocolo simplificado, que solo incluirá la fase 2 del protocolo que se desarrolla a continuación.

Será necesario un cuestionario, ante la falta de marcadores de la enfermedad, en el cual el paciente va a evaluar sus tres síntomas que valore como más importantes y los va a cuantificar del 0 al 10, siendo 0 leve y 10 muy severo, con una escala visual antes de poner el valor numérico en el cuestionario. Este cuestionario evalúa tanto los síntomas gastrointestinales como los extra-intestinales. Este cuestionario se encuentra como **Anexo 5**.

No obstante, a pesar de este cuestionario, se propone la realización de una biopsia intestinal antes de la eliminación del gluten y una vez que se ha instaurado, donde el grado histológico que se va a establecer estará entre Marsh 0 y 1, sirviendo también para el correcto diagnóstico diferencial de la enfermedad celíaca(3).

Para la exclusión de la enfermedad celíaca, las herramientas más usadas en los artículos disponibles son la serología en primer lugar, con una realización de esta misma en el 90% de pacientes incluidos en los estudios (hasta 2015, según la revisión de Molina-Infante et al.), al 60% se les realizó biopsia endoscópica, al 28% se estudió el HLA y hasta a un 15% no se les realizó ninguna prueba, lo que justifica la variabilidad de resultados entre estudios(15).

No hay que olvidar que hay que descartar la alergia al trigo, por lo que se propone realizar una determinación de IgE en suero y los “prick test”(9).

A pesar del intento de excluir la enfermedad celíaca, un 20-30% de los pacientes incluidos en estos estudios presentan un HLA compatible, serología negativa, biopsia en Marsh 1 y síntomas de enfermedad celíaca, que aunque se consideran como STNC, pueden estar dentro del diagnóstico de enfermedad celíaca incipiente(15). En un estudio posterior se comprobó que efectivamente ese 20% acabaron desarrollando la enfermedad celíaca(18). Los autores concluyen que de este tipo de estudios, este tipo de pacientes acaban desarrollando una enfermedad celíaca (HLA compatible, Marsh 1, Ac anti-endomisio positivos).

En el **Anexo 6** y en el **Anexo 7** se exponen los criterios diagnósticos a seguir para el despistaje de otras entidades clínicas.

El **Anexo 8** contiene el algoritmo diagnóstico para excluir la enfermedad celíaca antes de realizar las dos fases propuestas, algoritmo propuesto por la revisión de Molina-Infante(15).

#### **FASE 1**

Esta primera fase va a evaluar la sensibilidad a la dieta sin gluten. Para comenzar, deberá haberse realizado correctamente la exclusión de enfermedad celíaca y otras entidades. Una vez realizado esto, será necesario que el paciente lleve una dieta con gluten durante al menos las últimas semanas. El paciente rellenará el cuestionario las semanas -2, -1 y 0 antes de comenzar la dieta sin gluten para evaluar los síntomas que presenta. En este momento sí que evalúa todos los síntomas que hay en el cuestionario. En el momento 0, se comienza con la dieta sin gluten, preferiblemente guiada por un nutricionista titulado.

Esta dieta debe ser realizada por lo menos 6 semanas, en las cuales el paciente va a tener que estar atento y va a identificar de uno a tres síntomas que considere importantes para reflejarlos en el cuestionario, para ver su evolución y fluctuación semana a semana.

Se considerará que ha habido respuesta a estos síntomas cuando exista una disminución numérica de al menos un 30% de la percepción del síntoma, con respecto a las semanas previas a empezar la dieta sin gluten, por al menos el 50% de las semanas de la dieta sin gluten (al menos 3 de las 6 semanas), y por lo tanto orientará a un posible diagnóstico y a realizar la fase 2. En caso de que no haya respuesta, se deberá terminar el ensayo diagnóstico y se deberá pensar en otras identidades como el síndrome de intestino irritable o intolerancia a FODMAPs, sobrecrecimiento bacteriano, etc...

## **FASE 2**

Esta fase es necesaria para el correcto diagnóstico de la STNC. Esto ha sido confirmado con ensayos con doble ciego(1). Antes de comenzar con esta fase, es necesario venir de 4 semanas al menos con dieta sin gluten. En caso de que se haya realizado la fase uno, habrán sido 6 las semanas con esta dieta. En este punto podemos realizar la reintroducción de dos formas: la primera es un procedimiento con un único ciego, en este caso el paciente, y puede ser suficiente, aunque para fines de investigación será necesario el doble ciego. No obstante este proceso puede tener que repetirse debido al alto efecto nocebo que tiene el gluten.

Se propone una cantidad de gluten de 8 gramos, y la forma de administración se recomienda en barritas, pan o magdalenas, dependiendo de la edad del paciente y debe de estar estudiado para conocer la cantidad de ATIs, que se recomienda que sea menor de 0.3 gramos por cada 8 gramos de gluten, y además no puede contener FODMAPs. Por otro lado el placebo como es lógico no debe de tener nada de gluten, y debe de ser indistinguible del compuesto que sí que lleve gluten, tanto a nivel visual, como de textura, sabor y contenido de fibra, grasa, carbohidratos y otras proteínas.

En cuanto a la duración, se realiza una semana de exposición, luego otra semana pero con una dieta libre de gluten y por último una tercera semana reintroduciendo de nuevo el gluten. Se vuelve a rellenar un cuestionario idéntico al de la fase 1, que se rellena el primer día de cada semana, y de nuevo el paciente debe identificar de uno a tres síntomas. La variación de menos un 30% de la valoración de los síntomas, considerará que no es diagnóstico de STNC y deberán ser investigadas otras patologías. Hay que recordar que este protocolo está basado en la opinión de expertos y no son recomendaciones basadas en la evidencia por el momento(16). De hecho se piensa que una semana de introducción al gluten puede ser escasa para pacientes que tienen síntomas fluctuantes, por lo que sí es tolerado, otros autores recomiendan prolongarlo hasta dos semanas para poder estar seguros de clasificar bien a los pacientes. También se ha criticado la cantidad de gluten que se introduce en la dieta (8g), ya que puede incluso no llegar a la mitad del consumo habitual de determinados países. El grupo de investigación Australiano recomienda que sean 16 los gramos de gluten a introducir. Al igual que la semana de introducción de dieta con gluten les parece poco tiempo, la semana de descanso les provoca la misma opinión(16). No es desdeñable la alta recurrencia que tienen los pacientes al recibir el gluten, que se eleva hasta un 68% en pacientes a los cuales se les administra gluten y hasta un 40% en los pacientes que se les administra el placebo, lo que vuelve a evidenciar la alta actividad que tiene el efecto nocebo en esta patología(3).

### **MONITORIZACIÓN DEL GLUTEN CON BIOMARCADORES**

Así como en la enfermedad celíaca existen una serie de marcadores serológicos para el seguimiento de la dieta sin gluten, como la IgA anti-transglutaminasa y los anticuerpos anti-endomisio, por definición en la STNC son negativos.

Parece ser, que hay unos anticuerpos, los IgG anticuerpos anti-gliadina que se encuentran en el 50% de los pacientes con STNC(17), lo que supone algo más que la población general, cuando estos consumen dieta con gluten, aunque menor que en los pacientes celíacos que puede ascender hasta un 81%(3). Este hallazgo puede ser útil para sospechar la STNC en pacientes con manifestaciones extra-intestinales.

Además se ha observado que la IgG anti-gliadina se normaliza más rápido en los pacientes con STNC que en los celíacos tras la retirada del gluten de la dieta(17). Aun así está por ver si puede ayudar a la monitorización de la STNC y serán necesarios posteriores estudios para demostrar esto. En algunos pacientes sí que se ha constatado elevación de IgA anti-gliadina pero prácticamente esto es anecdótico, 8%, en comparación con los pacientes celíacos(19). Esto se ve reforzado por otros estudios que concluyen que acerca del 7% los tienen positivos(7). Se puede concluir que la IgG anti-gliadina no es específica para la STNC, ya que también se eleva en el síndrome de intestino irritable, en patologías hepáticas autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo y en donantes de sangre, donde puede encontrarse del 2% al 8%(20).

La IgG anti-gliadina desapareció en 19 de 20 pacientes incluidos en un estudio tras seis meses de dieta sin gluten, mientras que permaneció positiva en la mitad de pacientes con enfermedad celíaca tras el mismo tiempo de retirada del gluten. Esto apunta hacia que en la enfermedad celíaca se mantiene na memoria inmunológica que la STNC no presenta.

En los últimos estudios de 2016, se ha presentado un nuevo biomarcador, que puede ser útil, que es secretado por un tipo de células denominado "PBMC" que son células sanguíneas mononucleares de sangre periférica estimuladas por extractos de trigo (como por ejemplo la Manitoba). Parece ser que estas células secretan cantidades mayores de una quimiocina denominada CX-CL10 que los controles. Además también parece ser que la densidad de mastocitos en la submucosa intestinal es mayor en pacientes con STNC con una gran expresión de síntomas que simulan síndrome de intestino irritable, comparado con controles, y en menor medida, con celíacos(21).

Existen también una serie de proteínas que son susceptibles en un futuro a tratarlas como biomarcadores, ya que mediante un aumento de los CD14 se demuestra que se aumenta la respuesta inmune, estas proteínas son las LBPs (LPS-binding proteins). Por otra parte niveles elevados de FABP2 se pueden encontrar en estos pacientes como indicación de activación de la respuesta inmune por compromiso de la integridad de la barrera intestinal y aumento de la translocación bacteriana(9).

La zonulina, que también está implicada en la integridad de la mucosa también se eleva en pacientes con STNC, por lo que es partidaria de ser usada como biomarcador, además tiene la particularidad que en pacientes que son HLA-DQ2/DQ8 positivo, tras la eliminación del gluten en el suero se vuelve a situación basal de este marcador(9).

Como marcador genético, está el HLA-DQ2/DQ8, aunque al ser positivo en el 50% (aunque hay algún estudio que se atreve a elevar el dato hasta un 75%, hay que tener cuidado con estos datos ya que como se ha ido comentando a lo largo del trabajo, no todos los artículos descartaron correctamente la enfermedad celíaca), no da gran información aunque puede orientar hacia la sospecha diagnóstica.

## **TRATAMIENTO**

En cuanto al tratamiento, es uno de los apartados que hay más consenso en la literatura. Sin duda el tratamiento correcto será la dieta sin gluten en aquellos pacientes correctamente diagnosticados que respondan a esta dieta. No obstante, algunos autores han observado que aun así, los pacientes no mejoraban y si lo hacían tras una dieta sin gluten que además se consumían productos con muy pocos aditivos y con una cantidad baja de FODMAPs, en definitiva, productos más naturales, menos elaborados y procesados(3).

Datos fiables han demostrado que a largo plazo, una dieta estricta baja en FODMAPs puede conducir a una ingesta inadecuada de hierro y calcio, además de la reducción de la microbiota intestinal en un 47%(22).

Los efectos de la retirada del gluten de la dieta parecen estar relacionadas con el HLA-DQ2 y en menor medida con el genotipo DQ8 y sean más favorables en estos pacientes(15).



Así como en la enfermedad celíaca hay que tener mucho cuidado con las trazas de gluten que se encuentran en determinados productos y con la contaminación cruzada, se pensaba que en la STNC esto no tiene tanta relevancia, no obstante los últimos estudios están obteniendo conclusiones en las que se establece que la contaminación cruzada sí que es importante.

Vuelven a surgir aquí las razones del por qué muchos autores no creen que esta entidad se deba llamar sensibilidad al gluten no celíaca y proponen el nombre de sensibilidad al trigo no celíaca, por la cantidad de pacientes etiquetados como STNC que a pesar de una dieta sin gluten no mejoran hasta que se retiran otras sustancias como las ATIs, los FODMAPs...(16).

A pesar de que un gran número de pacientes recaen en los síntomas al recuperar la dieta con gluten, sí que se han descrito casos en los que tras un periodo largo de dieta sin gluten, empiezan a comer pequeñas cantidades de gluten gradualmente hasta conseguir una dieta normal sin la aparición de los síntomas(9).

### **PRONÓSTICO/RIESGO FAMILIAR**

El pronóstico de la enfermedad por el momento es bueno, y no se han observado complicaciones como en la enfermedad celíaca. Uno de los principales intereses es saber si existe riesgo de desarrollo de estas complicaciones, como la yeyuno-ileitis ulcerativa, linfoma intestinal u otras neoplasias gastrointestinales, pero el corto periodo de seguimiento que se les ha podido realizar a los pacientes impide sacar ninguna conclusión acerca de este tema(3). Más estudios hacen falta a largo plazo para poder afirmar o negar las posibles complicaciones.

En cuanto al riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes, ocurre algo parecido, aun no hay suficientes datos como para poder afirmar o negar una relación. Sí que se ha publicado un estudio de un grupo de 78 pacientes con STNC y ninguno (0%) presentaba diabetes tipo 1, y solo uno presentó una tiroiditis autoinmune (1,3%), claramente inferior al 5% y 19% respectivamente de otro grupo de 80 pacientes celíacos(3). Esto habla en favor una vez más de que la STNC no tiene que ver con la autoinmunidad.

A pesar de esto, la revisión de Molina-Infante et al. concluyen que según su datos, sí que existe una importante prevalencia de historias familiares de enfermedad celíaca, signos de malabsorción y enfermedades autoinmunes en los pacientes con STNC.

Parece ser que el riesgo de desarrollar STNC es mayor en aquellos pacientes que tienen un familiar con enfermedad celíaca(3).

## **RELACIÓN DE LA STNC Y EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

La STNC y el síndrome del intestino irritable (SII) tienen muchas características en común. Una de ellas es la alteración de la permeabilidad intestinal de la STNC, tras la exposición al antígeno del gluten, al igual que en el SII con el antígeno alimenticio que sea en cada caso. Estos hallazgos pueden hacer desarrollar la hipótesis de que la STNC no es una entidad propia sino que pueda ser un subgrupo del SII. Se ha propuesto a su vez la idea que los diagnosticados como STNC contengan pacientes de varias entidades, como la enfermedad celíaca que aún no ha debutado, la STNC propiamente, es decir, sensibilidad al gluten o a proteínas no gluten mediada por la inmunidad innata y la intolerancia a los FODMAPs(15).

A favor de la teoría de que la STNC sea un subtipo de SII tenemos que la retirada del gluten en pacientes con STNC es mayor en los que poseen HLA-DQ2/DQ8 mientras que la instauración de una dieta baja en FODMAPs ayuda a los pacientes con STNC pero también a los que padecen SII, independientemente de cuál es su síntoma predominante. Será necesario en un futuro poder separar bien ambos grupos para poder aplicar una estrategia terapéutica más adecuadas.

No obstante parece ser que la retirada del gluten no mejora los síntomas del SII, ya que efectos específicos del gluten solo se apreciaron en un 8% de los pacientes con SII, mientras que sí que obtuvieron una gran respuesta a la retirada de los FODMAPs. Esto sugiere que el gluten no tiene efectos específicos en los pacientes con SII sin STNC y que tampoco es dosis-dependiente(23).

## **INFLUENCIA DE LA DISBIOSIS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES**

### **NOMENCLATURA**

En los últimos años y gracias a las nuevas tecnologías, ha surgido la necesidad de diferenciar la nomenclatura acerca de los microorganismos que encontramos en el ser humano, ya que en la literatura encontramos cierta confusión con algún término. Así pues, la microbiota se define como el conjunto de bacterias, el género arquea y algunas eucariotas muy primitivas, las cuales están en un determinado ambiente como puede ser dentro del tracto gastrointestinal; este término ha sustituido al antiguo, “flora intestinal”. Por otro lado tenemos el microbioma que es el conjunto de microbios (bacterias, virus, hongos y protozoos) y sus genes y genomas.

La metagenómica consiste en el estudio del contenido genético y el funcionamiento del microbioma en humanos sanos y la metabonómica. En cambio la metabonómica o metabolómica que es una medición cuantitativa, en relación con el tiempo, de la respuesta fisiopatológica de los complejos sistemas ante un estímulo o una modificación genética(24).

## **INTRODUCCIÓN**

Existen más de 1000 especies distintas de bacterias en el tracto gastrointestinal, a pesar de que solo han sido identificadas y caracterizadas un tercio de ellas. La mayor parte de las bacterias en el tracto gastrointestinal se representa en 4 grandes divisiones: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) y *Actinobacteria* (3%)(25). Además es en el intestino donde encontramos mayor concentración de bacterias, llegando a las  $10^{14}$  bacterias por gramo de contenido luminal del colon(26).

La gran parte del conocimiento de la composición y funciones de la microbiota del individuo sano, proviene de grandes consorcios nacionales y multinacionales. Se identificaron 3 grandes grupos (enterotipos) según la predominancia de ciertas especies: *Prevotella*, *Bacteroidetes* y *Ruminococcus*. Parece ser que la prevalencia de los enterotipos es independiente de la edad, el índice de masa corporal o la localización geográfica pero sí que tiene relación directa con los hábitos alimentarios.

Tradicionalmente se ha pensado que el tracto gastrointestinal era estéril hasta el momento del nacimiento, pero la nueva evidencia demuestra que la colonización del intestino infantil comienza en el útero, a través de la placenta(27). Aun así, la mayor parte del microbioma infantil se adquiere en el momento del parto. Numerosos factores influyen en el microbioma, tales como el tipo de parto (vaginal vs cesárea), a dieta (leche materna frente a fórmula) y el uso de antibiótico. La geografía tiene un papel fundamental pero debido a la cultura distinta entre distintos puntos geográficos. Cuando el niño tiene 2 o 3 años, se considera que su microbiota va a ser prácticamente idéntica a la adulta, en términos de composición.

Muchos factores intervendrán a partir de ahí en la composición de la microbiota. La composición de la alimentación (calorías totales, alimentos procesados), las diferentes concentraciones de los carbohidratos, grasas, proteínas, fibras y vitaminas tendrán un papel fundamental en la composición. Por lo tanto es evidente que cambios drásticos de los hábitos de alimentación van a suponer un cambio en las poblaciones microbianas(28).

Otros factores como el uso de antibióticos y otros fármacos van a ser importantes. Este es el caso de la metformina, que también influye en la arquitectura de la microbiota. Es conocido, con una amplia evidencia respaldando los hallazgos, que la exposición ante antibióticos durante los primeros años de vida, cuando el microbioma está en desarrollo, puede ser extremadamente perjudicial ya que puede provocar que en la edad adulta se desarrollen enfermedades metabólicas e inflamatorias.

Los últimos hallazgos determinan que el microbioma influye directamente en la estas enfermedades, siendo, en su mayor parte una relación unidireccional, es decir, es la alteración del microbioma la que produce la enfermedad. Esto choca con la creencia que había hasta ese momento de la posibilidad alternativa, que sea la enfermedad la que altere al microbioma. Esta es una de las razones por las que algunos autores han considerado a la microbiota como al *“órgano olvidado”*(24).

Numerosas experimentaciones en animales totalmente estériles (en lo que se refiere a microbiota, claro está) han concluido que el microbioma es esencial para el desarrollo del sistema inmune asociado a mucosas del intestino, la tolerancia inmunológica, la función de la barrera epitelial, la motilidad y la vascularización(24). Durante la vida adulta continúa contribuyendo a funciones homeostáticas, como la exclusión de patógenos, inmunomodulación(29), regulación de genes citoprotectores, prevención y regulación de la apoptosis y mantenimiento de la barrera intestinal.

Diversos fenómenos operativos a nivel del epitelio intestinal conducen al reconocimiento (o tolerancia) de los microorganismos comensales como beneficiosos y los diferencian de los patógenos (enemigos): el enmascaramiento o modificación de patrones moleculares asociados a microbios que son usualmente reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones, tales como como receptores de tipo Toll, la inducción preferencial de células T reguladoras dando como resultado la producción de la citoquina antiinflamatoria, la interleuquina 10, y la inhibición asociada del factor nuclear kappa-activador de cadena ligera de la vía inflamatoria de las células B activadas.

Las funciones metabólicas del microbioma continúan estudiándose y ahora se ve que se extienden mucho más allá de su capacidad reconocida desde hace mucho tiempo para metabolizar los azúcares dietéticos no absorbidos y convertirlos en ácidos grasos de cadena corta; sintetizar nutrientes y vitaminas, como el folato y la vitamina K; desconjugar las sales biliares(30); y metabolizar los xenobióticos de la dieta.

Además, los productos metabólicos del microbioma, tienen un impacto no sólo sobre el aparato neuromodulador entérico, sino que parecen capaces de influir en el desarrollo y la función del sistema nervioso central, lo que llevó al desarrollo del concepto del eje microbioma-intestino-cerebro. Por otro lado también se ha visto que la microbiota tiene relación con la enfermedad renal, por ejemplo, se ha observado con una amplia evidencia que la microbiota tiene importancia en la progresión de la enfermedad renal crónica y sus complicaciones asociadas, ya que se ha relacionado con la acumulación de las toxinas de la microbiota en el intestino, provocando un aumento de la resistencia a la insulina, disregulación inmune y aterosclerosis(31).

El papel de los microorganismos que intervienen en el intestino de los mamíferos, se ve revelado en condiciones especiales, cuando los animales se encuentran en un ambiente estéril y no desarrollan una microbiota. A parte de las distintas entidades clínicas que ya se han comentado, parece ser que la microbiota también influye en el tamaño cardíaco y en la respuesta a la anestesia(32).

### **EFFECTOS EN LA BARRERA EPITELIAL INTESTINAL**

La barrera intestinal, compuesta de uniones estrechas, proteínas intracelulares y de superficie permiten que los enterocitos estén unidos y regulan el paso de las moléculas a través del epitelio. La pérdida funcional y estructural de la integridad de esta barrera provoca la exposición de la mucosa a partículas tóxicas e inmunogénicas, activando respuestas inmunológicas que provocan una serie de enfermedades intestinales(26).

Así pues, aunque hay cierta controversia, varios estudios en adultos y en niños han demostrado como en algunas enfermedades como en el síndrome del intestino irritable y la STNC, aumentan la permeabilidad, y aunque los mecanismos no están muy claros, parece ser que ciertas bacterias como *Vibrio cholera*, *Clostridium difficile*, y cepas de *E. coli* productoras de toxinas pueden aumentar esta permeabilidad intestinal, la cual puede ser controlada y estabilizada con la toma de probióticos(33). Esta función de barrera va a tener una alta relación con los mecanismos inmunológicos(26).

## **INFLUENCIA EN LA RESPUESTA INMUNE**

Los componentes de la pared celular de las bacterias los metabolitos del microbioma se han asociado con efectos inmunoregulatorios en la mucosa intestinal. Uno de los ejemplos más claros es el *polisacárido capsular tipo A* del *Bacterioides fragilis* que interacciona directamente con las células dendríticas mediante los receptores TLR-2.

La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) ocurre en el colon tras la fermentación de la fibra ingerida en la dieta; estos ácidos grasos también pueden encontrarse en alimentos como la mantequilla. Los AGCC son una importante fuente de energía para los enterocitos a la hora de regular el ensamblaje de las uniones estrechas celulares. Los problemas en la producción de estos metabolitos, ya sea debido a factores dietéticos o bien a disbiosis, podría jugar un papel crucial en la patogénesis de la diabetes tipo 2, la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer colorrectal y las alergias. Por lo tanto los AGCC pueden modular la función de la barrera epitelial, producir péptidos antimicrobianos, e intervenir en la secreción de mediadores proinflamatorios(34).

Varios estudios han investigado la influencia de la fibra en la respuesta inmune. Un estudio con modelo animal (ratón) demostró que la composición del microbioma cambió, incrementando en el grupo bajo en fibra la familia *Erysipelotrichaceae*, mientras que en el grupo alto en fibra promovió el desarrollo de *Bacteroidaceae* y *Bifidobacteriaceae*. Además este último grupo incrementó el nivel plasmático de AGCC, lo que incrementó a su vez los macrófagos y los precursores de las células dendríticas en la médula ósea. Además se observó la presencia de células dendríticas con una alta capacidad fagocítica en el tejido pulmonar. En otro modelo de ratón, esta vez asmático, el consumo de dieta influyó significativamente en la sintomatología, en la infiltración eosinofílica, en los niveles de IgE, como las citoquinas liberadas por los linfocitos TH2 en las mucosas nasales y pulmonares, incrementadas por *Bacterioides* y *Actinobacteria* con una reducción del número de *Firmicutes* y *Proteobacteria* en las muestras fecales obtenidas.

La fermentación bacteriana de los aminoácidos provoca la secreción de distintas aminas en el intestino. Por ejemplo, la decarboxilación de la histidina genera histamina. Hay 4 receptores de histamina descritos (H1R-H4R) y la histamina induce distintos efectos inmunológicos dependiendo del tipo de receptor expresado. EL H2R ha demostrado un efecto regulatorio múltiple en distintos modelos, y la activación del H2R por la histamina en las células dendríticas condiciona una supresión de la activación de las células dendríticas por los ligandos microbianos. Es curioso que los niveles de histamina están aumentados en pacientes con

síndrome del intestino irritable y en los síndromes inflamatorios intestinales. También se ha visto recientemente que los microbios secretores de histamina están aumentados en el microbioma intestinal de pacientes adultos con asma, y la histamina que se produce contribuye a las respuestas inmunológicas que provocan el asma atópico. Bacterias que aumentan la histamina son la *Escherichia coli*, *Lactobacillus vaginalis* y *Morganella morganii*, que han sido aislados en el microbioma intestinal de pacientes con asma(35).

Parece ser que el desarrollo del microbioma intestinal es un proceso dinámico, y la temprana colonización por *Bacterioides* y *Bifidobacterium* pueden tener un papel crucial en el desarrollo de la regulación inmune. La ausencia de microbiota durante el periodo neonatal aumenta el número de células NK (*natural killers*) y la susceptibilidad de padecer colitis y asma, en modelos animales, en cambio, la exposición precoz y desarrollo precoz de microbiota elimina la abundancia de células NK en el intestino y pulmón. Los factores que ayudan a la colonización precoz incluyen el nacimiento vaginal, la dieta materna e infantil, la no exposición a antibióticos, la biodiversidad en el hogar y entorno y los miembros de la familia. Un proceso precoz de disbiosis va a estar asociado a un incremento del riesgo posterior de padecer asma o un número elevado de alergias. Muchos de los niños que desarrollan asma en la edad escolar tienen una baja diversidad de su microbioma en la edad comprendida entre una semana y un mes, pero no hubo diferencia de microbioma a la edad de un año comparado con niños sanos(34). En otro estudio, la abundancia de los géneros bacterianos *Lanchospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia* era menor en niños con riesgo de asma. Estas disbiosis estaban acompañadas de niveles reducidos de acetato fecal y había una disregulación de los metabolitos enterohepáticos(36).

Un nuevo concepto que está ganando peso en los últimos meses es el desarrollo por el feto de su microbioma debido al DNA que se encuentra en la placenta, en géneros como *bifidobacteria* y *lactobacilli*. En cambio, otras especies como *Ureaplasma* provocan una disregulación inmune que acaba en fatales consecuencias. El consumo materno de probióticos puede reducir el riesgo de alergias en los niños, y en ratones se ha demostrado que también reduce el riesgo de enfermedades intestinales inflamatorias. Los mecanismos epigenéticos son determinantes, como se ha demostrado en el caso de la aplicación de *Acinetobacter lwoffii* en ratones embarazados que reduce la hipersensibilidad de la vía aérea en la descendencia(34).

En conclusión, como la composición de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida parece ser crítica para el desarrollo de vías inmunológicas apropiadas y por lo tanto influye en el riesgo de enfermedad posterior, las estrategias para mejorar las interacciones entre el microbioma y la respuesta inmune (por ejemplo, usando probióticos inmunorreguladores) es más eficaz a esta edad o incluso durante el embarazo.

### **EFFECTOS EN LA FUNCIÓN SENSITIVO-MOTORA DEL INTESTINO**

Recientes estudios en animales (ratas estériles a nivel gastrointestinal) han demostrado anormalidades en la función digestiva tales como retraso en el vaciado del tránsito intestinal. La colonización con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* mejora esta velocidad de tránsito, mientras que *E. coli* y *Micrococcus* la retrasan. Esto implica que la microbiota tiene un importante papel en mantener una correcta función motora, y que diferentes especies bacterianas van a tener distintos efectos en la motilidad(26).

Además se ha visto que la transferencia de material fecal de pacientes con síndrome de intestino irritable a ratas sin microbiota, produce una mayor respuesta dolorosa a la distensión del colon, lo que refleja una hipersensibilidad visceral, además de cambios en la motilidad(26).

### **INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA**

Como existen numerosas publicaciones con un extenso juego de datos, en el **Anexo 9** se muestra resumida la evidencia que hay hasta el momento.

Numerosos estudios han demostrado que la dieta sin gluten provoca un cambio importante en la microbiota, ya que no restaura el balance bacteriano en pacientes con STNC, Con esta dieta hay un descenso de la concentración de las bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y se incrementa la concentración de bacterias perjudiciales tales como *E. coli* y *Enterobacteriaceae*. También disminuye la producción de citoquinas que resulta en una reducción de la carga bacteriana(37).



## **MICROBIOTA Y SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE**

Numerosos estudios han demostrado que la interrupción aguda de la homeostasis de la microbiota intestinal, provoca la aparición de múltiples síntomas gastrointestinales. Este desbalance suele ocurrir de forma aguda, y ejemplos de ellos son la infección bacteriana o el uso de antibióticos(26). Estos estudios han mostrado que se reduce la microbiota tanto de forma cuantitativa como de sus diversas especies, en pacientes con síndrome del intestino irritable comparado con sujetos sanos.

Las muestras de la alteración bacteriana son el aumento de *Firmicutes* y el descenso de *Bacteroidetes*, además de otras especies como son la disminución de concentraciones de bacterias beneficiosas a nivel metabólico y con propiedades antiinflamatorias, como por ejemplo las *Bifidobacterias* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras que se incrementan concentraciones de otras potencialmente patogénicas como por ejemplo *Ruminococcus*.

Además se ha demostrado que existen desbalances, ya sean por incremento o descenso de según qué especies en cada subtipo de síndrome del intestino irritable, lo cual acerca más todavía a la hipótesis de que es la microbiota la que produce los síntomas. Esto también se relaciona de forma estrecha con el tiempo de tránsito intestinal(38).

Como en la STNC, el consumo de dietas baja en carbohidratos y FODMAPs, comparada con la dieta mediterránea, produce una clara mejoría en la sintomatología de los pacientes(39).

## **RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON LA STNC**

Tras la exposición de todos estos mecanismos, y con la poca literatura que existe acerca de la microbiota y la STNC, se puede llegar a una serie de conclusiones para determinar cómo influye en la patología. A parte de lo ya expuesto con anterioridad en la etiología de la STNC se puede concluir que la microbiota tiene un claro efecto en la integridad de la barrera epitelial intestinal, ya que aumenta su permeabilidad y produce que antígenos como el gluten, los ATIs, y demás moléculas comentadas en este trabajo, tengan un contacto directo con el sistema inmune, y que este reaccione provocando la sintomatología de la enfermedad. Queda por estudiar cuales son los mecanismos concretos de esta interacción, que en el momento actual se están investigando en distintos estudios para esclarecer un poco más esta patología.

## **INFECCION POR HELMINTOS Y REVERSIÓN DE LA DISBIOSIS**

En 2012 se realizó un estudio experimental en el que se realizaron una serie de estudios clínicos en los que se usa la especie *Trichuris suis* (que se encuentra en el cerdo) para intentar tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. Se vio que los helmintos eran capaces de suprimir la respuesta inmune de estos pacientes por lo que la sintomatología mejoraba(40).

Estudios posteriores demostraron como la infección por helmintos tenia los efectos contrarios a la enfermedad inflamatoria intestinal, es decir, mejoraba la homeostasis ya que aumentaba la cantidad de especies que se encuentran en el intestino. Se estudiaron también comunidades indígenas en Malasia que estaban infectados de forma natural por helmintos, y se observó este mismo hecho, había más diversidad bacteriana. A partir de ahí surge la hipótesis de que es necesaria una infección crónica por esos parásitos para conseguir un efecto en la microbiota significativo en el contexto de un estímulo inflamatorio (ej. Gluten).

Se deben de realizar muchos más estudios para poder afirmar la seguridad, eficacia y protocolos para poder usar este método como útil para revertir la disbiosis(40).

## **DESÓRDENES NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS RELACIONADOS CON LA STNC**

Se ha propuesto en numerosas ocasiones que el gluten puede estar presente en varias enfermedades neuropsiquiátricas, como en la esquizofrenia, neuropatía periférica y ataxia, siendo las dos primeras las que más se han relacionado sobre todo con la enfermedad celíaca. La correlación con la STNC se establece cuando se observa que hay una mayor cantidad de anticuerpos antigliadina en estos pacientes con respecto a la población sana, pero no ocurre así con los marcadores específicos de la enfermedad celíaca(41).

Está claro y la mayoría de autores de acuerdo, que los síntomas extraintestinales más frecuentes, que en algunos casos son neurológicos, como la denominada “foggy mind”, la fatiga, la depresión y ansiedad y las cefaleas tienen una clara relación con la ingesta del trigo, por lo que se postula que la barrera epitelial intestinal puede tener un papel fundamental en la sintomatología de estos pacientes. Esto se ha podido comprobar en numerosos estudios y se ha denominado eje intestino-cerebro(42).

Es necesario recordar que el nervio vago inerva gran cantidad de órganos, entre ellos el intestino y se encarga de mantener la homeostasis intestinal que depende del sistema nervioso autonómico. La disfunción de las vías aferentes y eferentes de dicho nervio provoca cambios en la fisiología intestinal y disfunción de la motilidad(42).

Una de las patologías es la ataxia relacionada con la ingesta del gluten que curiosamente revierte con la dieta libre de gluten. Esta patología no está relacionada con la hipovitaminosis y se ha demostrado que estos pacientes tienen niveles mayores de IgA anti-gliadina, IgG anti-gliadina, IgA antitransglutaminasa e IgA anti-endomisio. La fisiopatología se relaciona con los anticuerpos, los complejos inmunes y una posible toxicidad directa. Y aunque existen otras patologías relacionadas con la STNC como la neuropatía periférica, la ataxia mioclónica progresiva, la leucoencefalopatía progresiva multifocal, demencia y miopatía, pero es la ataxia cerebelar relacionada con el gluten la patología neurológica más frecuente en estos pacientes. Existe una degeneración de las vías medulares posteriores y pérdida de células de Purkinje. Además de la disfunción del cerebelo, podemos encontrar ataxia postural, disartria y síntomas oculomotores cerebelosos. Se cree que el daño en la sensibilidad se produce por la infiltración linfocítica y la respuesta inmunológica tanto al cerebelo, como a la médula espinal y en nervios periféricos(42).

En 2015 se presentó un caso de una niña de 14 años con sintomatología psicótica que parecía estar asociada con el consumo de gluten. En mayo de 2012, esta paciente tras un episodio febril tuvo un comportamiento progresivamente irritable, asociando cefaleas diarias y dificultad de concentración. Posteriormente comenzó a tener insomnio, tendencia al llanto y apatía. Tras dos meses, y de forma aguda, tras llevar unos días con tratamiento con bromazepam, empezó a tener alucinaciones complejas, escuchaba discusiones de miembros de su familia que no estaban ocurriendo. Perdió un 5% de peso y se realizó un estudio analítico que fue absolutamente normal, salvo por la presencia de anticuerpos tiroperoxidasa. El electroencefalograma era muy inespecífico. Se sospechó de encefalitis autoinmune y se comenzó un tratamiento con esteroides, que revertieron la clínica salvo por los síntomas negativos, como la apatía, pobreza del lenguaje y dificultad de relacionarse con sus compañeros. Tras un par de meses relativamente bien, tras la ingesta de pasta, presentó ansiedad severa, confusión importante, ataxia y delirium paranoide. Se repitieron varios ingresos desde septiembre de 2012 hasta septiembre de 2013, tratados con esteroides e inmunoglobulinas sospechando que pudiera ser una encefalitis autoinmune y se realizaron otras pruebas como RMN de cabeza y columna, punción lumbar y fondo de ojo siendo

normales. Empezó a tener dolor abdominal y vieron que tenía la calprotectina fecal aumentada. Se probó con olanzapina, sugiriendo que fuera una enfermedad psicótica fluctuante, pero los síntomas persistieron. En noviembre de 2013 tras perder un 15% de su peso en un año, un nutricionista le aconseja la dieta sin gluten, y los síntomas, tanto intestinales como extraintestinales mejoraron radicalmente. Tras pequeñas exposiciones al gluten, tardaba unas 4 horas en manifestar los síntomas y entre dos y tres días en que volviesen a desaparecer. En abril de 2014 se excluye la enfermedad celíaca y la alergia al trigo, por lo que se hace un ensayo doble ciego de reintroducción del gluten con harina de arroz como placebo y con placebo no había incremento de síntomas, en cambio con harina de trigo se desencadenaban cefaleas, halitosis, distensión abdominal, cambios en el humor, fatiga, dificultad de concentración y tres episodios de alucinaciones. Tras esta reintroducción, se realiza serología para la enfermedad celíaca, IgE inespecífica, prick test para el trigo, patch test de atopia para el trigo y una biopsia duodenal, siendo todo normal salvo anticuerpos IgG anti gliadina elevados y elevación de calprotectina siendo diagnosticada de STNC y proponiendo la calprotectina como un futuro marcador de la STNC a estudiar(43).

Otros estudios aunque sí que relacionan la enfermedad celíaca con la esquizofrenia y los cambios de humor, refieren resultados contradictorios en el caso de la STNC(44).

Por otra parte ha nacido el concepto de eje microbioma-intestino-cerebro que defiende que la microbiota está alterada en algunos casos de depresión mayor y que el uso de probióticos y prebióticos ha demostrado tener un impacto en la ansiedad o depresión que experimentan sujetos sanos, aunque no hay una clara indicación de tratamiento en la población enferma. Se propone el trasplante de microbiota fecal como una opción terapéutica en estos casos a estudiar(45). No se exponen los mecanismos ya que exceden al propósito del trabajo.

## **NOMENCLATURA DE LA STNC**

Muchos autores, como ya se ha sugerido en el apartado de tratamiento, consideran que ya que existe un grupo nada despreciable de pacientes los cuales no mejoran con una dieta libre de gluten exclusivamente, y sí que lo hacen al retirar otras sustancias como las ATIs o las FODMAPs, proponen el cambiar la nomenclatura de sensibilidad al gluten no celíaca por la de sensibilidad al trigo no celíaca, de tal forma que se incluyan dichas sustancias en el concepto del nombre(46). Incluso otros autores defienden el distinguir entre la intolerancia que resulta por la fermentación de los carbohidratos por la microbiota intestinal de la respuesta inmune que se genera por la exposición a los antígenos de las proteínas no gluten(16).

## **CONCLUSIONES E IDEAS CLAVE**

- La sensibilidad al trigo no celíaca (STNC) no se describe por primera vez hasta 1978, y no es hasta el año 2000 cuando empieza a haber un cierto interés por parte de la comunidad científica.
- La prevalencia se sitúa alrededor del 6%, frente al 1% de la enfermedad celíaca, afectando en mayor medida a mujeres jóvenes. En niños también se ha descrito. La prevalencia de enfermedades relacionadas al gluten está aumentando por la introducción a nivel mundial de la dieta mediterránea, por el aumento de uso de transgénicos y por la mejora de herramientas diagnósticas.
- La STNC se había denominado clásicamente “sensibilidad al gluten no celíaca” pero se comprobó que existen otras moléculas, como los inhibidores de la alfa-amilasa-tripsina (ATIs) o los carbohidratos fermentables (FODMAPs) que contenían alimentos con gluten y que al retirarlos mejoraban los síntomas en pacientes que solo la retirada del gluten no era suficiente para hacer remitir la clínica.
- Se han postulado numerosas teorías fisiopatológicas, pero las más aceptadas son:
  - Base inmunológica: no se precisa del haplotipo HLA-DQ2/DQ8, además que parece ser que la STNC activa la respuesta inmune innata frente a la activación de la respuesta inmune adaptativa de la enfermedad celíaca. Las bacterias atraviesan la barrera intestinal y se ponen en contacto con receptores tipo TOLL.
  - Enteritis linfocítica: en las biopsias se acepta un Marsh 0-1, constituyente en la presencia de linfocitos en el epitelio, y es inespecífico.
  - Modificaciones en la permeabilidad intestinal: aumento de la permeabilidad.
  - Influencia de la microbiota: aumento de *Bacterioides fragilis* y descenso de *Bifidobacterium* igual que en la enfermedad celíaca.
  - Participación del sistema nervioso entérico por la existencia de linfocitos CD3 y mastocitos, cuya presencia aumenta la secreción de acetilcolina, provocando la sintomatología digestiva.
  - Influencia de ATIs, FODMAPs, aditivos y receptores opioides.
  - Efecto psicológico por la creencia que las dietas con gluten son menos sanas y efecto nocebo cuando se administra placebo en pacientes que piensan que se les está dando gluten.
- La clínica consiste en síntomas intestinales, entre los cuales se encuentra la molestia y distensión abdominal, diarrea y estreñimiento y aftas bucales; y los gastrointestinales,

los cuales los más frecuentes son el aturdimiento mental como más frecuente y otros como fatiga, rash cutáneo, cefalea, mialgias, depresión, ansiedad y anemia.

- En el diagnóstico se proponen los criterios de Salerno, tras dos semanas de exposición al gluten se prueba 6 semanas una dieta sin gluten y se informa al profesional de la mejoría de síntomas. Tras ese periodo se vuelve a reintroducir la dieta con gluten observando si la sintomatología cambia. Es necesario la exclusión de otras enfermedades como la celíaca o la alergia al gluten de forma correcta. No existen por el momento unos biomarcadores eficaces en monitorizar este proceso de retirada y reintroducción del gluten.
- El tratamiento se ha basado en la dieta sin gluten, mejorando la sintomatología drásticamente. Parece no haber un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades como ocurre en la enfermedad celíaca, pero serán necesarios más estudios para confirmarlo. Sí que se ha encontrado una estrecha relación entre la STNC y el síndrome de intestino irritable.
- Existen numerosos estudios que hablan de la microbiota como “el órgano olvidado” que se cree involucrada en numerosos procesos patogénicos. Se están estudiando los mecanismos por los cuales influyen en el aumento de la barrera epitelial intestinal los cambios de composición de la microbiota, denominado disbiosis. También tienen una importancia relevante en la respuesta inmune y en la función sensitivo-motora del intestino, con variaciones en la motilidad y en la percepción del dolor.
- Podemos influir en la composición de la microbiota en los primeros meses de vida, promovéndola con el parto vaginal, la lactancia materna y el no abuso de antibióticos y además se está investigando que en la vida intrauterina es posible que la madre ya pueda transmitir parte de la microbiota. Otra forma de afectarla es a través de la dieta. La infección por helmintos también puede revertir la disbiosis.
- Por último se ha relacionado la STNC a enfermedades neurológicas como la ataxia dependiente del gluten, como la más frecuente y otras como la neuropatía periférica y las mialgias y a trastornos psiquiátricos como psicosis, esquizofrenia, depresión o ansiedad. La microbiota tiene un papel fundamental ya que interviene en el eje microbioma-intestino-cerebro
- **Será necesario continuar investigando para poder llegar a conocer la fisiopatología del complejo mundo de la relación de los seres humanos, con ese gran órgano olvidado de pequeños seres procariontes; y el tiempo situará a la Sensibilidad al Trigo no Celíaca, esa entidad insospechada, en el lugar que merece.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ellis, A; Linaker B. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*. 1978;1:1358–9.
2. Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology*. 1980;79(5 Pt 1):801–6.
3. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-coeliac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol*. Nature Publishing Group; 2013;10(5):383–92.
4. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014;12(1):85.
5. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celiaca: Una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):362–71.
6. Navarro E, Araya M. [Non-coeliac gluten sensitivity: Another condition that responds to gluten]. *Rev médica Chile*. 2015;143(5):619–26.
7. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-coeliac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7110–9.
8. Sabatino A Di, Corazza GR. Annals of Internal Medicine Ideas and Opinions Nonceliac Gluten Sensitivity : Sense or Sensibility ? 2012;(12):2012–5.
9. Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Taylor & Francis; 2017;11(1):9–18.
10. Elli L, Tomba C, Branchi F, Roncoroni L, Lombardo V, Bardella MT, et al. Evidence for the presence of non-coeliac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*. 2016;8(2).
11. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016;65(12):1930–7.
12. Natividad JM, Huang X, Slack E, Jury J, Sanz Y, David C, et al. Host Responses to Intestinal Microbial Antigens in Gluten-Sensitive Mice. Zhou W-L, editor. *PLoS One*. Public Library of Science; 2009 Jul 31;4(7):e6472.
13. Escudero-Hernández C, Peña AS, Bernardo D. Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-coeliac Gluten Sensitivity. *Curr Gastroenterol Rep*. *Current Gastroenterology Reports*; 2016;18(7).
14. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome 1. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2004 Jun;126(7):1657–64.
15. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: Noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):807–20.
16. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity Confirmed in Few Patients After Gluten Challenge in Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Elsevier, Inc; 2017;15(3):339–48.

17. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966–77.
18. Zanini B, Basch R, Ferraresi A, Ricci C, Lanzarotto F, Marullo M, et al. Randomised clinical study: Gluten challenge induces symptom recurrence in only a minority of patients who meet clinical criteria for non-coeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):968–76.
19. Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological Tests in Gluten Sensitivity (nonceliac Gluten Intolerance). *J Clin Gastroenterol. Journal of Clinical Gastroenterology*; 2012;46(8):680–5.
20. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac Gluten Sensitivity or Wheat Intolerance Syndrome? *J Pediatr*. 2015 Ap;166(4):805–11.
21. Valerii MC, Ricci C, Spisni E, Di Silvestro R, De Fazio L, Cavazza E, et al. Responses of peripheral blood mononucleated cells from non-celiac gluten sensitive patients to various cereal sources. *Food Chem*. 2015 Jun 1;176:167–74.
22. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable Carbohydrate Restriction Reduces Luminal Bifidobacteria and Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Nutr*. 2012 Aug 1;142(8):1510–8.
23. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2013;145(2):320–328.e3.
24. Quigley EMM. Basic Definitions and Concepts: Organization of the Gut Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):1–8.
25. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a Healthy Human Gut Microbiome: Current Concepts, Future Directions, and Clinical Applications. *Cell Host Microbe*. 2012 Nov 15;12(5):611–22.
26. Ringel Y. The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. Elsevier Inc; 2017;46(1):91–101.
27. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep. Nature Publishing Group*; 2016;6(1):23129.
28. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. NIH Public Access; 2011 Oct 7;334(6052):105–8.
29. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. *J Clin Invest*. 2014 Jul 18;124(10):4197–203.
30. Jones B V., Begley M, Hill C, Gahan CGM, Marchesi JR. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 Sep 9;105(36):13580–5.
31. Ramezani A, Raj DS. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr 1;25(4):657–70.
32. Li J V., Swann J, Marchesi JR. Biology of the Microbiome 2: Metabolic Role. *Gastroenterol Clin North Am*. Elsevier Inc; 2017;46(1):37–47.
33. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic Bacteria Induce Maturation of Intestinal Claudin 3 Expression and Barrier Function. *Am J Pathol*. 2012 Feb;180(2):626–35.



34. Smolinska S, Groeger D, O'Mahony L. Biology of the Microbiome 1: Interactions with the Host Immune Response. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):19–35.
35. Barcik W, Pugin B, Westermann P, Perez NR, Ferstl R, Wawrzyniak M, et al. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients. Vol. 138, *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016.
36. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015 Sep 30;7(307):307
37. Uy N, Graf N, Lamley K, Kaskel F. Effects of Gluten-Free, Dairy-Free Diet on Childhood Nephrotic Syndrome and Gut Microbiota. *Pediatr Res.* 2015;77(1–2):252–5.
38. Murtaza N, Ó Cuív P, Morrison M. Diet and the Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am.* Elsevier Inc; 2017;46(1):49–60.
39. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146(1):67–75.e5.
40. Calcagno C, Lobatto ME, Robson PM, Millon A. Can helminth infection reverse microbial dysbiosis? 2016;28(10):1304–14.
41. Lebowitz B, Ludvigsson JF, Green PHR. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ.* 2015;351:h4347.
42. Daulatzai MA. Non-Celiac Gluten Sensitivity Triggers Gut Dysbiosis , Neuroinflammation , Gut-Brain Axis Dysfunction , and Vulnerability for Dementia. 2015;110–31.
43. Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C. Gluten psychosis: Confirmation of a new clinical entity. *Nutrients.* 2015;7(7):5532–9.
44. Porcelli B, Verdino V, Bossini L, Terzuoli L, Fagiolini A. Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders. *Autoimmun Highlights.* 2014;5(2):55–61.
45. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* Elsevier Inc; 2017;46(1):77–89.
46. Gibson PR, Skodje GI, Lundin KEA. Non-coeliac gluten sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:86–9.

## ANEXOS

### Anexo 1

	<i>Celiac disease</i>	<i>Non-celiac gluten sensitivity</i>
Epidemiology	1%	To be defined (range 0.63%–6%)
Duration	Permanent	Unknown
Prevalent immune pathogenic mechanism	Adaptive immunity	Innate immunity
Onset	At any age	Adults (rare in pediatric age)
Sex	Female/male ratio 2 : 1	Female/male ratio >3 : 1
Time interval between gluten ingestion and symptoms	Weeks to years	Hours or a few days
Clinical picture	Intestinal and extraintestinal (systemic)	Intestinal and extra-intestinal (mainly neurological)
Biomarkers	tTGA, EmA, DGP	None (positivity for AGA in approximately 50% of cases but low specificity)
Genetics	HLA-DQ2 and -DQ8 linked	No known genetic link
Duodenal histology	From mild lesions to villous atrophy	Normal or less frequently mild lesions
Familiarity	3%–17% of first degree relatives are celiacs	Unknown, but more than 10% of NCGS pts have a relative with celiac disease
Autoimmune disorders	Frequent association (present in 10%–25% of celiac patients)	Unknown (a longer follow-up is needed)
Outcome (complications)	Refractory celiac disease, lymphoma, small-bowel carcinoma (rare (<1%) but with a poor prognosis)	Unknown (a longer follow-up is needed)

AGA, anti-gliadin antibodies; DGP, deamidated gliadin peptide antibodies; HLA, histocompatibility leukocyte antigen; NCGS, non-celiac gluten sensitivity; tTGA, tissue transglutaminase.

**Principales diferencias entre la enfermedad celíaca y la sensibilidad al trigo no celíaca(3).**

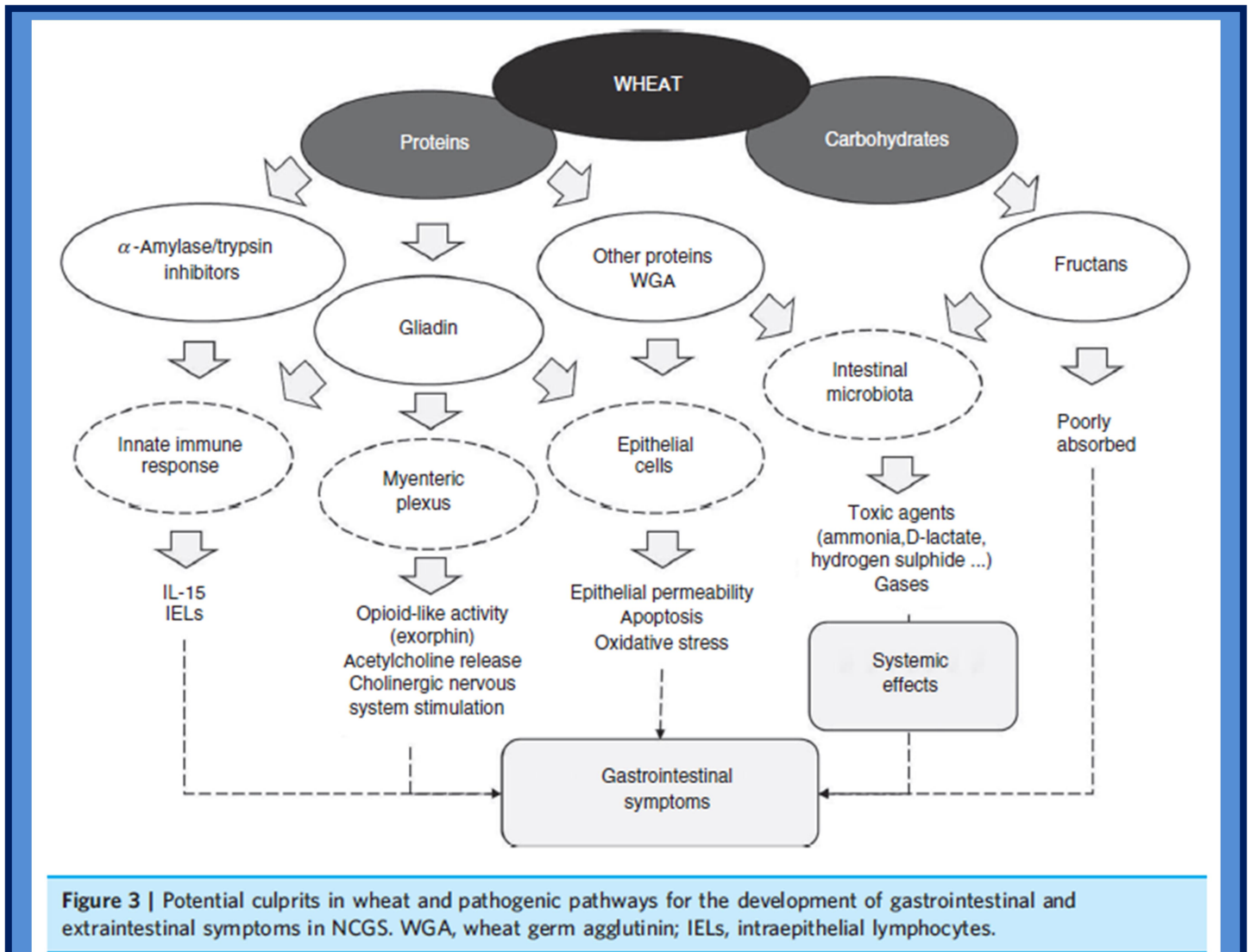
## Anexo 2

**Tabla 3** Mecanismos patogénicos potencialmente implicados en la aparición de síntomas en pacientes con SGNC

1. Acción tóxica directa de la gliadina y otros péptidos del gluten
  - Aumento de la permeabilidad intestinal secundaria a la liberación de zonulina
  - Activación de una respuesta inmune innata, con liberación de IL-15 y estimulación de linfocitos intraepiteliales
  - Activación de macrófagos de la lamina propia con liberación de citocinas (IFN  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10)
  - Afectación de la integridad de las uniones intercelulares, inhibición crecimiento celular e inducción de apoptosis
  - Activación del sistema nervioso colinérgico 2<sup>o</sup> a liberación de acetilcolina
2. Fermentación de fructanos y proteínas del gluten
  - Malabsorción de fructanos, presentes en los cereales
  - Producción de amonio y sulfuro de hidrógeno, secundaria a la fermentación de proteínas del gluten por bacterias reductoras de sulfatos

**Principales y más importantes mecanismos fisiopatogénicos de la STNC(5).**

## Anexo 3



Diferentes activadores de la enfermedad y vías patogénicas por las que se producen los síntomas(15).

## Anexo 4

**Table 1 Clinical presentation of non-celiac gluten sensitivity (NCGS)**

	<i>Center for Celiac Research, University of Maryland, US 347 NCGS pts diagnosed between 2004 and 2010<sup>2</sup></i>	<i>Center for Celiac Research, University of Bologna, Italy 78 NCGS pts diagnosed between 2009 and 2011<sup>48</sup></i>
Bloating	72%	72%
Abdominal pain	68%	77%
Diarrhea	33%	40%
Constipation	n.r.	18%
Eczema and/or rash	40%	33%
Headache	35%	32%
Foggy mind	34%	42%
Fatigue	33%	36%
Depression/ anxiety	22%	15%
Anemia	20%	15%
Numbness in legs, arms and fingers	20%	17%
Joint/muscle pain	11%	28%

Abbreviations: NCGS, non-celiac gluten sensitivity; n.r.: not reported.

Sintomatología observada tanto intestinal como extraintestinal en dos estudios distintos. Como se puede apreciar, los valores de prevalencia son muy parecidos(3).

## Anexo 5

Intestinal Symptoms	Baseline	1 Week	2 Week	3 Week	4 Week	5 Week	6 Week
Abdominal pain or discomfort							
Heartburn							
Acid regurgitation							
Bloating							
Nausea and vomiting							
Borborygmus							
Abdominal distension							
Eructation							
Increased flatus							
Decreased passage of stools							
Increased passage of stools							
Loose stools							
Hard stools							
Urgent need for defecation							
Feeling of incomplete evacuation							
Extra-intestinal symptoms							
Dermatitis							
Headache							
Foggy mind							
Fatigue							
Numbness of the limbs							
Joint/muscle pains							
Fainting							
Oral/tongue lesions							
Other (specify)							

Cuestionario que utilizan los pacientes para reflejar sus síntomas más importantes respecto al tiempo de prueba de retirada del gluten y posteriormente, la misma tabla para reflejar los síntomas con la reintroducción del gluten, según los criterios de la Conferencia de Salerno(17).

## Anexo 6

Tabla 2 Criterios diagnósticos de la SGNC

1. La ingesta de gluten condiciona la aparición de síntomas intestinales y extraintestinales de manera rápida
2. Los síntomas desaparecen rápidamente al retirar el gluten de la dieta
3. Resultados negativos de IgE y test cutáneos frente al trigo
4. Serología negativa para enfermedad celíaca (anticuerpos IgA antiEmA, anti-TG2)
5. Anticuerpos IgG anti gliadina positivos en el 50% de los pacientes
6. Biopsias duodenales normales o con incremento moderado de linfocitos intraepiteliales
7. Haplotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 positivo en el 40% de los pacientes

Fuente: Volta<sup>1</sup>.

**Criterios diagnósticos para el despistaje de otras entidades clínicas(5).**

## Anexo 7

**Tabla 6** Criterios diagnósticos de la SGNC propuestos por los autores de la revisión

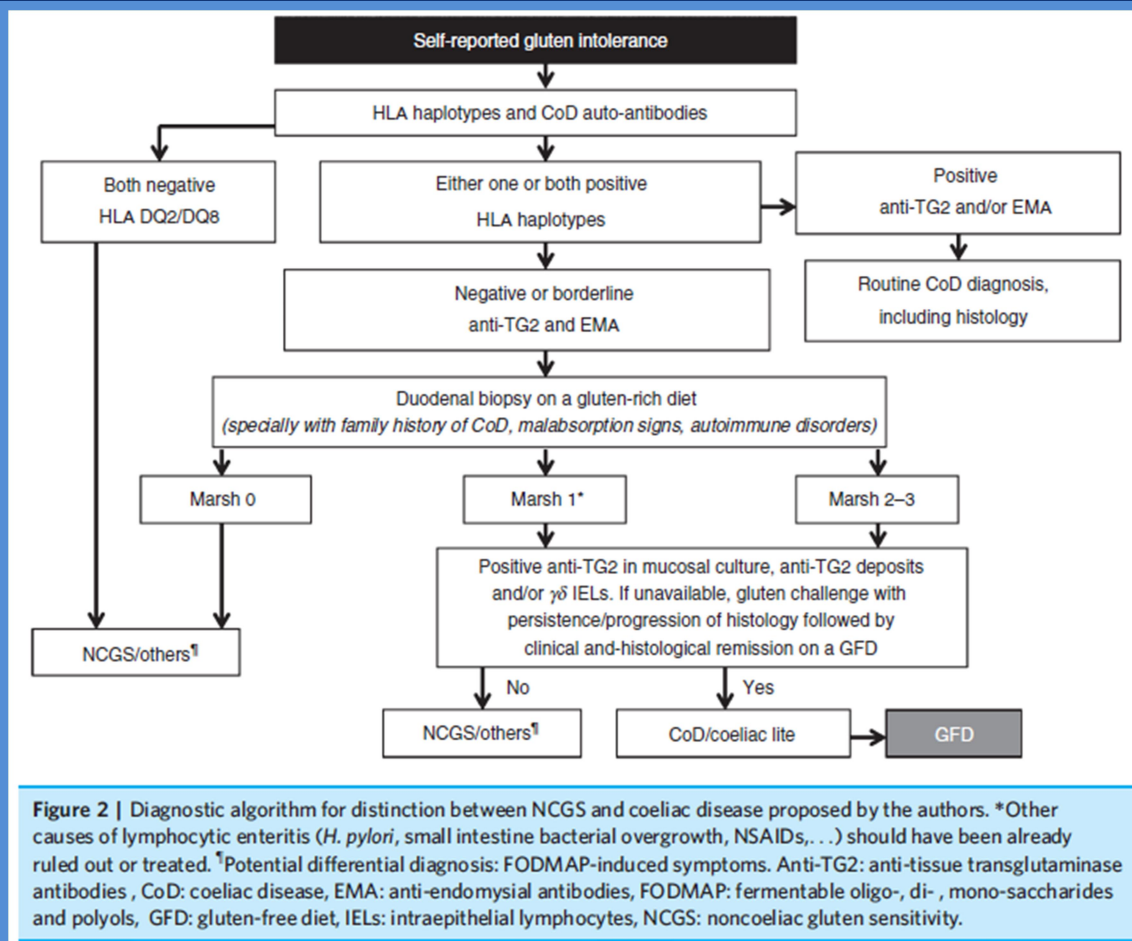
1. Presencia de síntomas gastrointestinales (principalmente dolor abdominal, distensión abdominal y/o diarrea) dependientes de la exposición dietética al gluten
2. Despistaje adecuado de la enfermedad celíaca
  - HLA DQ2/DQ8 y serología de celiaquía negativos
  - Si HLA DQ2/DQ8 positivo (uno/ambos heterodímeros) y serología negativa¶
    - 1) Biopsia duodenal normal o bien
    - 2) Linfocitosis epitelial > 25 LIE/100 células epiteliales con:
      - 2.1. Ausencia de depósitos de anticuerpos IgA frente a la transglutaminasa tisular en la mucosa intestinal
      - 2.2. Ausencia de recuento elevado de linfocitos que expresan el TCR gamma-delta en la mucosa intestinal
      - 2.3. Si no están disponibles las técnicas anteriores, descartar otras etiologías de EL (infección por *H. pylori*, AINE, sobrecrecimiento bacteriano, etc.) y EC definida como la respuesta clínica e histológica tras la retirada y la reintroducción del gluten
3. Resultados negativos de IgE y test cutáneos frente al trigo
4. Tras realización de dieta sin gluten con mejoría clínica durante un mes, reaparición de los síntomas al reintroducir el gluten, de manera abierta o doble ciego controlado con placebo

¶ La serología negativa implica la ausencia de anticuerpos anti-TG2 y anti-EmA. Los anticuerpos antigliadina IgG pueden ser positivos en población no celíaca.

**Criterios diagnósticos para el despistaje de otras entidades clínicas(5).**



## Anexo 8



Algoritmo diagnóstico para excluir la enfermedad celiaca antes de realizar las dos fases propuestas en la conferencia de Salerno, algoritmo propuesto por la revisión de Molina-Infante(15).

## Anexo 9

**Table 1**  
Some recent examples of how diet and microbiome interact to affect gastrointestinal function and health

Diet	Ecological Effect	Microbiota Effect
Breastmilk	Provides human milk oligosaccharides	Promotes growth of Bifidobacteria and <i>Lactobacillus</i> <sup>24</sup>
Low FODMAP diet	Mitigates IBS symptoms	Alterations in bacterial taxa <sup>25</sup>
Exclusive enteral nutrition	Induces remission and promotes healing in CD	Alters structure-function activity of the microbiota <sup>26,27</sup>
Grains, resistant starches, "fibers"	Promotes SCFA production and reduced pH Anti-inflammatory effects	Suppresses growth of Gram-negative Enterobacteria Promotes growth of acetate and butyrate producers Stimulates Bifido bacteria and <i>F. prausnitzii</i> <sup>28-30</sup>
Dietary Metabolites	Metabolic and/or Immunomodulatory Effects	Microbiota Effect
SCFA	Metabolic effects via specific GPCR receptors Effects of butyrate on Treg cells	Variations in proportions and total SCFA produced <sup>31</sup> Loss of butyrate producing commensals with inflammation (eg, <i>F. prausnitzii</i> ) <sup>32</sup>
Trimethylamines	Risk factor for cardiovascular and renal disease	Microbial by-products of choline and creatinine <sup>33</sup>
Branched-chain amino acids	Promotes insulin resistance and diabetes	Enrichment of these pathways in microbiome of T2D <sup>8</sup>
Primary bile acid metabolites	Variations in host signaling via NR and GPCR	Gram-positive and sulfidogenic bacteria, <i>Bacteroides</i> <sup>34</sup>
Riboflavin precursors	Activation of MAIT cells	Produced mainly by Gram-negative enteric bacteria <sup>35</sup>
Anti-inflammatory peptides	Anti-inflammatory effects	Loss of <i>F. prausnitzii</i> associated with inflammation <sup>36</sup>
Polyphenols	Improve barrier function and proglucagon levels	Stimulation of <i>A. muciniphila</i> populations <sup>37</sup>

*Abbreviations:* CD, Crohn's disease; FODMAP, fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols; GPCR, G protein-coupled receptors; IBS, irritable bowel syndrome; MAIT, mucosa associated invariant T cells; NR, nuclear receptors; SCFA, short chain fatty acids; T2D, type 2 diabetes.

Alimentos y su interacción con la microbiota(38).