Rev ACAD 2020; 35 (2): 82-86

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA DIETA SIN GLUTEN EN EL PACIENTE NO CELIACO?

Lidia Cuevas del Campo

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

INTRODUCCIÓN

La dieta sin gluten (DSG); fuera del ámbito de la enfermedad celiaca, se ha propuesto como elemento terapéutico en otras entidades, algunas de ellas ampliamente conocidas en nuestro campo como el síndrome de intestino irritable (SII) y la alergia al trigo (AT) y otras de reciente definición como es la sensibilidad al gluten no celiaca o sensibilidad al trigo no celiaca (SGNC/STNC). Además, en los últimos años se ha observado un aumento significativo de personas que, sin presentar trastornos relacionados con el gluten, lo retiran de su dieta con el objetivo de llevar una dieta más "sana"; influenciados por intensas campañas publicitarias de los productos sin gluten.

SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELIACA O SENSIBILIDAD AL TRIGO NO CELIACA (SGNC/STNC)

La SGNC es una entidad en auge en los últimos años y de enorme controversia. La venta de productos sin gluten (PSG) ha presentado un ascenso muy importante en la última década. Esto se ha producido en el contexto de campañas publicitarias agresivas, apoyadas por la prensa y personajes públicos, que transmiten que los PSG son más saludables, favorecen la pérdida de peso, etc., no sustentadas en absoluto por una evidencia científica de calidad. La principal motivación por parte de la población no celiaca para adoptar una DSG, es la percepción que se trata de una dieta saludable[1,2].

La SGNC presenta una clara relación y superposición; todavía mal definidas con la EC, compartiendo con ella principalmente la respuesta clínica a la DSG, su único criterio diagnóstico[3] (**Figura 1**). Está demostrado que algunos pacientes (diagnosticados inicialmente de forma errónea de SGNC), tras completar el estudio diagnóstico, resultan ser celíacos mal diagnosticados[5].

No obstante, en los últimos años se ha ido definiendo el concepto de la SGNC en diferentes consensos científicos como una entidad propia. En el último consenso de 2019 de la Sociedad Europea del estudio de la enfermedad celiaca (ESSCD de European Society for the Study of Coeliac Disease), el grupo de Al-Toma y Volta describe la SGNC como una condición caracterizada por síntomas SII-like y manifestaciones extraintestinales que ocurren a las pocas horas o días tras la ingesta de gluten. Además, éstas deben mejorar rápidamente con la retirada del gluten y también reaparecer rápidamente con la reintroducción del mismo[6].

Se desconoce la patogenia de la SGNC y los resultados de múltiples estudios realizados en la última década al respecto son discordantes, siendo el principal motivo la marcada variabilidad en los criterios de inclusión (pacientes sin exclusión estricta de EC, pacientes HLA compatible y Marsh 1, pacientes "no celiacos" pero con depósitos antiTG epitelial, pacientes con SII tipo diarrea sin intolerancia al gluten autopercibida, etc.)[1]. No se ha identificado un claro desencadenante y se han propuesto diferentes componentes del trigo como posibles candidatos: proteínas como el gluten, los inhibidores de la alfa-amilasa-tripsina (ATIs) y las aglutininas del germen de trigo; entre los hidratos de

TRABAJO ENVIADO: 03/09/2020
ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 02/11/2020
CORRESPONDENCIA:
Lidia Cuevas del Campo
Dirección Responsable de la correspondencia:
Av. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
lccampo06@gmail.com

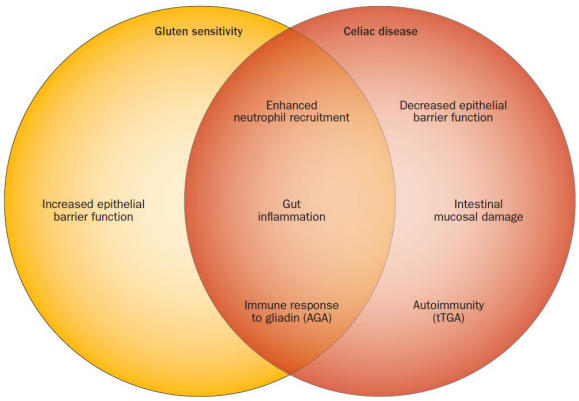

Figure 1 | Pathogenic mechanisms of gluten sensitivity and celiac disease. Enhanced neutrophil recruitment, gut inflammation (such as an increased number of intraepithelial lymphocytes) and an immune response to gliadin (AGAs) are features (orange field) common to gluten sensitivity and celiac disease. Decreased epithelial barrier function, intestinal mucosal damage and autoimmunity (that is, the presence of tTGA) are typical of celiac disease (red field), whereas enhanced epithelial barrier function has been demonstrated in gluten sensitivity (yellow field). Abbreviations: AGAs, antigliadin antibodies; tTGAs, tissue transglutaminase antibodies.

Figura 1. Mecanismos patogénicos propuestos en la SGNC y la EC. Extraído del artículo de Volta U, de Giorgio R et al. New understanding of gluten sensitivity. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012.

carbono como los FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polialcoholes fermentables); y otros componentes como lípidos y polifenoles[1]. En en el consenso de expertos de Salermo de 2015 se propuso un cambio de nomenclatura por sensibilidad al trigo no celiaca (STNC) alegando que el gluten no es el único componente del trigo involucrado[1,3]; no obstante, otros autores exponen que esto excluiría a cereales como el centeno y la cebada sin un claro criterio[2].

Parece que, al contrario de lo que ocurre en la enfermedad celiaca donde la activación de la respuesta inmune adquirida es el "eje" de la cascada proinflamatoria, en la SGNC no se ha demostrado un papel relevante de los linfocitos T[1,4,7]. Parece que se produce una activación de la inmunidad innata, y en relación a esto parece importante el papel de los receptores Toll-like (TLR-1, TLR-2) y su relación con componentes bacterianos como los liposacáridos (LPS). Así, moléculas como el gluten, las ATIs, y los FODMAPs producirían una activación de la respuesta innata y por tanto independiente del sistema de histocompatibilidad (y HLA DQ2/DQ8), que desencadenaría una respuesta inflamatoria: 1) de baja intensidad; 2) aumento de la permeabilidad intestinal (controvertido: en estudios más antiguos se describió una permeabilidad intestinal disminuida); 3) activación del sistema colinérgico por disminución de la recaptación de serotonina en el plexo mientérico (que favorecería un estado hipersecretor y de hipercontractilidad de la musculatura intestinal)[1,3,4].

Por otro lado, se ha planteado que al igual que ocurre en el SII; los FODMAPs[8] podrían tener un papel en la SGNC considerando que se tratan de hidratos de carbono muy susceptibles a la fermentación bacteriana y la producción secundaria de ácidos grasos de cadena corta, lactato y gas que favorecerían la aparición de síntomas tales como hinchazón abdominal, meteorismo, dolor abdominal y diarrea, descritos en estos pacientes. En relación a esto se conoce que el trigo presenta un alto contenido en fructanos[8] (oligosacáridos de cadena larga) pobremente absorbibles que se exponen a esta fermentación. Además, la presencia de bacterias reductoras de sulfatos favorece la fermentación de proteínas del gluten con un aumento de liberación de amonio y sulfuro de hidrógeno, que explicarían tanto síntomas digestivos como extradigestivos[1,2,3,7]. Además, se ha teorizado sobre que la alteración del microbiota intestinal pueda tener un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad[3,4,5].

La clínica de la SGNC comprende síntomas digestivos y extradigestivos, que son inespecíficos. Entre los digestivos los más habituales son la distensión abdominal (72%) y el dolor abdominal (77%), seguidos de la diarrea (40%) y el estreñimiento (18%). Entre los extradigestivos los más frecuentes son la astenia (36%), la bradipsiquia (42%) y la cefalea (32%)[1,3,4,6]. La presencia de manifestaciones extraintestinales diferencia a la SGNC de otras patologías como la intolerancia a la lactosa o la fructosa y la sintomatología desencadenada por FODMAPs.

Se han establecido unos criterios diagnósticos para el diagnóstico de la SGNC[1,3], que deben cumplirse en todos los pacientes, que son:

1. Presencia de síntomas digestivos dependientes del gluten.
2. Despistaje adecuado y exhaustivo de la enfermedad celiaca[1,4,6,9]. Es el punto más importante. Implica que, en pacientes con serología negativa para EC pero con HLA sugestivo (DQ2/DQ8), sea necesario que presenten una biopsia duodenal normal. O bien, en el caso de presentar linfocitosis intraepitelial (presencia de >25 linfocitos por cada 100 células epiteliales), deberá confirmarse: a) la ausencia de un recuento elevado de CD3 TCR gamma/delta y de depósitos de IgA anti transglutaminasa tisulares; o en ausencia de estas técnicas b) una respuesta clínica e histológica a la retirada y reintroducción del gluten.
3. Despistaje adecuado de la alergia al trigo (IgE anti

Rev ACAD 2020; 35 (2): 82-86

trigo y *prick-test* frente al trigo negativos).

4. Prueba diagnóstica de retirada y reintroducción del gluten[1,3,5]. Lo primero es determinar y cuantificar los síntomas bajo una dieta con gluten en alguno de los formularios propuestos (**Figura 2**). Posteriormente iniciar una DSG durante al menos 6 semanas y reevaluar los síntomas. Se excluye SGNC en pacientes que no responden a DSG y a los pacientes respondedores se les realiza una prueba de introducción del gluten (**Figura 3**). Idealmente debe realizarse un doble ciego, pero en la práctica clínica es complejo y se acepta un simple ciego: se mantiene una DSG y se añade bien 7-10g/día de gluten (barrita muesli, cápsulas, etc.) o bien placebo y se reevalúa la sintomatología[10-12]. Debe tenerse en cuenta que se ha demostrado un frecuente efecto nocebo (empeoramiento de los síntomas o signos con el tratamiento placebo por la expectativa, consciente o no, de los efectos negativos de una medida terapéutica), en los estudios realizados en población con sospecha de SGNC. Algunos autores afirman que la prueba de reintroducción debe ser libre de FODMAPs para evitar factores confusores[3].

Con respecto al tratamiento, se plantean controversias sobre si solo la DSG es de elección o puede plantearse una dieta libre en trigo o una libre de FODMAPs[2,8,13], teniendo en cuenta lo previamente descrito sobre las dudas que arroja la patogenia de esta entidad. Aunque la evidencia científica es limitada, actualmente es la DSG la dieta que ha demostrado mayores beneficios clínicos en la SGNC[1,3,4,6]. El papel de los FODMAPs es controvertido. Algunos grupos han descrito que pacientes con SGNC resuelven sus síntomas con la DSG a pesar de seguir consumiendo FODMAPs de otras fuentes (legumbres, etc.)[7], mientras que otros estudios, incluyendo algunos bien diseñados (doble-ciego gluten vs fructanos vs placebo), concluyen que el papel de los fructanos en desencadenar síntomas en la SGNC puede ser incluso mayor que el del gluten, aunque estos últimos se encuentran muy limitados por un importante efecto nocebo observado. Teniendo en cuenta lo previo, se acepta que en aquellos pacientes que presenten una mejoría insuficiente con la DSG o reaparición de los síntomas en su curso, puede probarse empíricamente una dieta baja/libre de FODMAPs[2].

La evidencia disponible hasta el momento indica que la SGNC, aunque puede coexistir con una linfocitosis intraepitelial como muchas otras entidades[1], no produce atrofia vellositaria ni linfoma intestinal con el tiempo[1,3,4]. Esto ha hecho cuestionar si la DSG debe ser

Table 2. Questionnaire used for Step 1 evaluation (the same items are evaluated during Step 2).

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)							

How severe was your symptom in the last week?

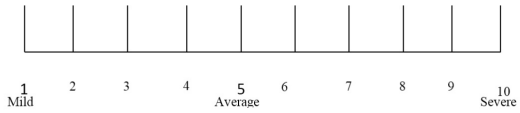

Figure 1. The numerical rating scale (NRS) used for rating the intensity of relevant items.

Figura 2. Propuesta de cuestionario de síntomas extraída del artículo de Catassi et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts Criteria. Nutrients 2015.

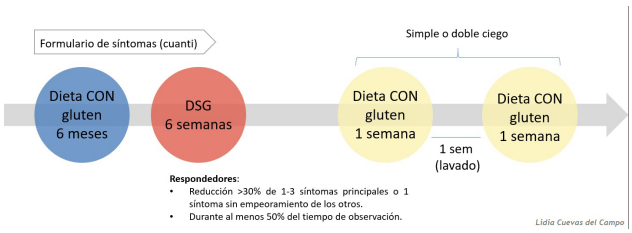

Figura 3. Esquema general de la prueba de retirada y provocación con gluten. Basada en artículo de Catassi et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts Criteria. Nutrients 2015.

tan estricta como en la EC, si debe utilizarse el mismo límite de 10g gluten/día y si la DSG debe mantenerse de manera indefinida[4,7,13]. Es un tema controvertido y del que se dispone de poca evidencia, pero todo apunta a que una DSG menos estricta es suficiente.

Los estudios futuros deben ir encaminados a explorar los factores genéticos subyacentes, las características histológicas e inmunológicas, la susceptibilidad individual y los factores de riesgo implicados, así como la identificación de biomarcadores fiables[6].

ALERGIA AL TRIGO (AT)

Al igual que ocurre en otras alergias, existen aquellas mediadas por IgE y aquellas no mediadas por IgE. Se postula que el trigo podría ser uno de los desencadenantes de entidades ampliamente conocidas como son la esofagitis eosinofílica (EEo) o la gastroenteritis eosinofílica (GEEo), a través de reacciones inflamatorias crónicas no mediadas por IgE. La alergia alimentaria al trigo "clásica" o mediada por IgE[14,15], presenta una sintomatología dentro del espectro alérgico de inicio rápido (1-3 horas tras la exposición) y es más frecuente en población pediátrica. El diagnóstico se basa en pruebas de test cutáneos (skin prick-test) y la determinación de IgE anti trigo. En casos dudosos se pueden plantear test de provocación oral controlados, que son el gold standard diagnóstico. Estos pacientes deberán realizar una dieta estricta sin trigo[3,4,6,14].

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII) Y DIETA SIN GLUTEN

El SII ha sido ampliamente estudiado en los últimos años y, aunque se desconoce la patogenia exacta detrás de este síndrome, se han identificado múltiples factores implicados (alteración del axis neuro-digestivo, alteraciones en la microbiota intestinal, alteraciones inmunológicas, infecciones, etc.)[2] (**Figura 4**). Hasta el 60% de los pacientes con SII detectan que determinados alimentos desencadenan o exacerban su sintomatología, entre los que se encuentran los alimentos con gluten o ricos en FODMAPs.

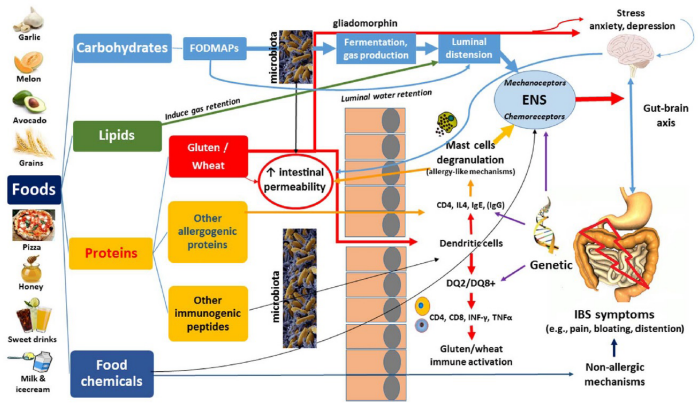

Figure 1 Synopsis illustrating the interplay among several dietary factors, such as gluten, wheat and fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAPs), that contribute to generate a wide array of symptoms in patients with IBS. For example, in the gut lumen, the interaction between dietary factors (carbohydrates, lipids and proteins) and the microbiota results in gas production and/or passage of noxious macromolecules triggering the release of mast cell mediators and the activation of the immune system. These mechanisms are at the base of mechanoreceptor and sensory nerve pathway activation ultimately responsible for commonly reported symptoms, such as abdominal pain, bloating and distension, especially in genetically predisposed patients. Moreover, stress or gliadomorphin evoked anxiety/depression, can directly impair intestinal barrier function, thus favouring passage of previously mentioned noxious macromolecules. ENS, enteric nervous system; IgE, immunoglobulin E; IgG, immunoglobulin G; IL4, interleukin-4; INF-γ, interferon-γ; TNFα, tumour necrosis factor α.

170 De Giorgio R, *et al. Gut* 2016;**65**:169–178. doi:10.1136/gutjnl-2015-309757

Figura 4. Extraído del artículo De Giorgio, Volta et al. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs. Gut 2016.

Existen varios motivos por los que se cree que existe un overlap entre el SII y el SGNC, y que estas dos entidades funcionan como un espectro clínico[9,13,15,16,19]. El gluten y otras proteínas del trigo se han identificado desencadenantes en pacientes con SII. Además, la mayoría de pacientes con SGNC tiene sintomatología típica de SII y muchos cumplen criterios de Roma III/IV. En adición, aproximadamente un tercio de los pacientes con SII pueden tener, además, sensibilidad al gluten y a las proteínas del trigo[16-18].

Considerando lo previo, son dos entidades difíciles de categorizar ya que comparten sintomatología (que es inespecífica) y criterios diagnósticos. Una vez más, lo más importante es, en pacientes en los que se sospeche o autoperciban una sensibilidad al gluten, descartar exhaustivamente EC y AT[1,3,6]. Una vez descartadas éstas, en presencia de bien un SII con síntomas desencadenados por el gluten o trigo o bien un overlap SG-NG-SII, se puede realizar una prueba terapéutica con DSG o dieta sin trigo[6,9,15,16,19].

PACIENTES AUTODIAGNOSTICADOS DE SENSIBILIDAD AL GLUTEN NO CELIACA

En la consulta de Gastroenterología ocasionalmente recibimos a pacientes que, de manera autónoma y sin haber realizado pruebas diagnósticas previamente, siguen una dieta sin gluten. Lo primero que hay que evaluar es cuál es la razón por la que estos pacientes evitan el gluten:

1. Para llevar una dieta "más saludable", pero sin sintomatología que relacionen con el gluten ni sintomatología típica. A estos deberemos trasmitirles que no hay evidencia científica que apoye que la DSG sea beneficiosa en pacientes sin trastornos relacionados con el gluten. Y, por otro lado, que la DSG no es necesariamente más sana que una dieta tradicional y que, de hecho, los alimentos procesados sin gluten llevan frecuentemente más grasas y aditivos[1,4,6].

2. Los llamados "self-reported NCGS" por sus siglas en inglés non-coeliac gluten sensibility (NCGS). Son aquellos pacientes que retiran el gluten de su dieta tras autopercibir

Rev ACAD 2020; 35 (2): 82-86

sintomatología asociada al trigo o al gluten. En estos, habrá que reevaluar la sintomatología e identificar los datos de alarma que nos hagan sospechar otras entidades (enfermedad celiaca, síndrome constitucional, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.). Posteriormente será necesario, en la mayoría de los casos, reintroducir la dieta con gluten para poder llevar a cabo una evaluación extensa para descartar una enfermedad celiaca (anticuerpos anti transglutaminasa, biopsia duodenal, etc.). Esto puede generar aversión en el paciente que se ha "autoretirado" el gluten de la dieta y habrá que informarle de que es un proceso fundamental ya que solo el hecho de identificar el gluten como desencadenante de sus síntomas supone un riesgo de entre el 2-42% de tener una enfermedad celíaca no diagnosticada[9,16-19].

CONCLUSIONES

Ante síntomas relacionados con el gluten, lo más importante es descartar de forma exhaustiva la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. En la alergia al trigo (IgE mediada) está indicada una dieta libre de trigo.

Se recomienda la DSG o dieta baja en gluten en pacientes con SGNC y también en aquellos con SII y síntomas relacionados con el gluten. Los FODMAPs pueden tener un papel en la patogenia o como desencadenante de síntomas en la SGNC. Puede probarse una dieta baja en FODMAPs en pacientes que no responden completamente a la DSG o si reaparecen los síntomas en su curso.

Hay que tener en cuenta que la evidencia científica hasta el momento es controvertida y con importantes limitaciones metodológicas. Por lo que hacen falta más estudios estandarizados, con un buen diseño de la población a estudio según los criterios de EC y SGNC actuales.

La DSG no está indicada en ausencia de trastornos relacionados con el gluten y no es necesariamente una dieta más saludable que las dietas con gluten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina Infante, Santos Santolaria, et al. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. Gastroenterol Hepatol. Jun-Jul 2014;37(6):362-71.
2. De Giorgio R, Volta U, et al. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs. Gut 2016;65:169–178.
3. 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;4966-77.
4. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, Fernández-Bañares F. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:807-20.
5. Lionelli E, Pulvirenti A, Vallorani M. Re-challange studies in non-celiac gluten sensitivity: a systematic review and meta-analysis. Front Physiol. 2017;8:621-8.
6. Al-Toma, Volta. ESsCD guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun; 7(5): 583–613.
7. Catassi. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. Nutrients 2013, 5, 3839-3853.
8. Gry I. Skodje et al. Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. Gastroenterology 2018;154:529–539.
9. Kabbani et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? Am J Gastroenterol 2014 May;109(5):741-6.
10. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, 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: 968–76.
11. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. Gut 2013; 62: 996–1004.
12. Raju et al. Letter: Gluten challenge in the era of noncoeliac gluten sensitivity a change in clinical practice? Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 654–661.
13. Volta U, de Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 9, 295–299.
14. Cianferoni A. Wheat allergy, diagnosis and management. Journal of Asthma and Allergy 2016:9 13–25.
15. Elli L, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World J Gastroenterol 2015 June 21; 21(23): 7110-7119.
16. Catassi. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Syndrome (IBS). Nutrients 2017, 9, 1268.
17. Aziz I, Lewis N, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014 Jan;26(1):33-9
18. Aziz I, et al. Self-reported gluten sensitivity: An international concept in need of consensus? Am J Gastroenterol 2014 Sep;109(9):1498-9.
19. Kaukinen et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2000 Sep;35(9):942-6.