

Sensibilidad al gluten no celíaca

Non-celiac Gluten sensitivity

Carlos Castañeda Guillot¹* <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES). Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: ccastanedag14@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La sensibilidad al gluten no celíaca es una afección emergente descrita en la última década, mediada por mecanismos inmunes, sin reconocido marcador serológico.

Objetivo: Actualizar los conocimientos sobre esta condición, patogenia, diagnóstico y tratamiento.

Métodos: Se revisaron las publicaciones en español e inglés en bases de datos de Google académico, PubMed, Scielo y Latindex desde el 2014 hasta el 20 agosto 2018.

Resultados: Se trata de una afección no alérgica ni autoinmune. Se analiza su repercusión en niños y adultos. La epidemiología no está establecida, su presencia varía entre 6-10 %, con predominio femenino/masculino 3:1. Se revisaron los criterios sobre la patogenia relacionados con las prolaminas de cereales tóxicos, carbohidratos de cadena corta fermentable e inhibidores de amilasa y tripsina. Se evaluaron los síntomas clínicos (intestinales y extraintestinales) y analizaron los argumentos del diagnóstico definitivo y diferencial con otras enfermedades desencadenadas por gluten. La dieta sin gluten representa la única opción terapéutica. Los síntomas desaparecen con su supresión y reaparecen con su reintroducción.

Consideraciones finales: La sensibilidad al gluten no celíaca es una entidad de nueva aparición con participación de procesos inmunes y patogenia sustentada por distintos mecanismos con síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con consumo de gluten. El diagnóstico no debe ser por exclusión del gluten, sino evaluación clínica, pues no existe diagnóstico serológico. Hay otras afecciones con similares manifestaciones como

enfermedad celíaca, alergia al gluten, síndrome intestino irritable y enteritis linfocítica, con las que se debe hacer diagnóstico diferencial.

Palabras clave: sensibilidad al gluten no celíaca, patogenia, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Non-celiac gluten sensitivity (SGNC, by its acronyms in Spanish) is an emerging condition of the last decade, which is mediated by immune mechanisms without a recognized serological marker.

Objective: To update knowledge on SGNC, its pathogenesis, diagnostic and treatment.

Methods: Publications in Spanish and English were reviewed in Google scholar, PubMed, SciELO and Latindex databases from 2014 to August 20, 2018.

Results: Information about the description of SGNC as a non-allergic or autoimmune condition and impact on children and adults is updated. Epidemiology is not established, although recent studies report that it varies between 6 to 10%, with predominance of female / male 3:1. The criteria for the pathogenesis related to the prolamines of toxic cereals, fermentable short chain carbohydrates (FODMAPs) and amylase and trypsin inhibitors are reviewed. The clinical symptoms (intestinal and extraintestinal) were evaluated and it was analyzed the argument established for the diagnosis of certainty and differential with other diseases triggered by gluten, especially celiac disease. The gluten-free diet represents the only treatment option. The symptoms disappear with gluten suppression and reappear when re-introducing it.

Final Considerations: SGNC is a new entity mediated by an immune mechanism with pathogenesis supported by different mechanisms with intestinal and extra intestinal symptoms related to gluten consumption. The diagnosis should not be by exclusion of foods that contain gluten, but by clinical evaluation since there is not serological diagnosis. To know better on it is of interest due to other conditions, such as celiac disease, gluten allergy, irritable bowel syndrome and lymphocytic enteritis, which should be made by differential diagnosis.

Keywords: non-celiac gluten sensitivity; pathogenesis; diagnosis.

Recibido: 23/08/2018

Aprobado: 06/01/2019

INTRODUCCIÓN

El gluten se encuentra en los cereales de trigo, cebada y centeno, y representa el 90 % del total del contenido proteico del trigo. Está formado por cuatro grupos de proteínas en dependencia de su constitución físico-química: a) prolaminas, b) gluteninas, c) globulinas y d) albúminas. Las prolaminas son solubles en alcohol y las gluteninas solubles en ácidos y álcalis débiles. La prolamina del gluten es la gliadina, rica en glutemina y prolina.⁽¹⁾ Por técnicas de electroforesis se ha establecido está constituida por cuatro componentes: de peso molecular entre 20 y 75 kDa, la α , β , γ y ω gliadinas. La α -gliadina es la mayor fracción en ciertas variedades de trigo y de mayor toxicidad en la enfermedad celíaca en relación con las fracciones beta, gamma y omega. Estas moléculas son causantes de lesiones epiteliales a través de linfocitos intraepiteliales.⁽²⁾

Existen distintas enfermedades relacionadas con la exposición al gluten, la alergia al trigo y la enfermedad celíaca son las más reconocidas.⁽³⁾ Ambas son producidas por mecanismos del sistema inmune adaptativo, en las que la reacción al gluten se produce por activación de las células T. La alergia al gluten es mediada por IgE, por el contrario, la enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune, como otras entidades asociadas, como la dermatitis herpetiforme y la ataxia al gluten, también producidas por la gliadina. En los últimos años ha surgido una nueva afección posiblemente con participación de mecanismo inmune, la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC).^(4,5)

En 2010, un grupo de expertos italianos presidido por *Sapone* y otros, definen la SGNC,⁽⁴⁾ y establecen que esta reacción adversa al gluten no es mediada por respuesta alérgica ni autoinmune. Definen los rasgos clínicos y el diagnóstico con el acuerdo de la no existencia de marcador serológico, a diferencia de la enfermedad celíaca, con la característica de que los síntomas aparecen con su ingestión y desaparecen con la supresión de los alimentos que contengan gluten.⁽⁵⁾

Posteriormente, al año siguiente en Londres en 2011 en reunión de expertos por consenso se definió las afecciones capaces de ser producidas por el gluten: alergia al gluten, enfermedad celíaca, la SGNC y se evaluaron otras neuropsiquiátricas, como esquizofrenia y autismo. En cuanto a la sintomatología, se postuló que las manifestaciones clínicas intestinales de la SGNC son similares al síndrome de intestino irritable (SII) y la enfermedad celíaca.^(6,7)

El propósito de esta publicación es actualizar los conocimientos sobre la sensibilidad al gluten no celíaca, patogenia, diagnóstico y tratamiento.

MÉTODOS

Se revisan las publicaciones sobre la SGNC en español e inglés en bases de datos de Google académico, PubMed, Scielo y Latindex de los últimos cinco años, desde 2014 hasta el 20 agosto 2018. Las palabras clave utilizadas fueron sensibilidad al gluten no celíaca, gluten, enfermedad celíaca, síndrome intestino irritable.

RESULTADOS

Definición

La afección que se considera (SGNC), ha sido también nombrada como sensibilidad al gluten (SG) o intolerancia al gluten no celíaca, es una entidad nosológica emergente que ha alcanzado notoriedad en la última década.⁽⁸⁾ El término más usado para su identificación es SGNC, sin embargo, entre sujetos con diagnóstico inicial, se ha podido identificar después de estudio riguroso que eran celíacos no diagnosticados previamente.⁽⁹⁾

La SGNC es descrita por algunos expertos como un síndrome, denominado síndrome de intolerancia al gluten o síndrome de Cooper-Cook.⁽¹⁰⁾ Se ha postulado esta entidad “no es debida a alergia ni sensibilidad autoinmune permanente al gluten, como acontece en la EC”. Hasta el presente se ha establecido que las manifestaciones clínicas son intestinales y extraintestinales, no se dispone de exámenes serológicos de anticuerpos que apoyen el diagnóstico y predomina la normalidad en el estudio de la mucosa duodeno-yeyuno.^(2,3,9,11)

Epidemiología

De inicio, los pacientes diagnosticados eran adultos, desde el caso inicial registrado en 1978,⁽¹²⁾ posteriormente en el curso del último decenio las descripciones son más diversas con predominio del género femenino, quienes observaban mejoría de los síntomas clínicos al suspender la ingestión de gluten y su reaparición consecutiva a su reintroducción. Más reciente se han publicado distintas comunicaciones de SGNC en la infancia y adolescencia en diferentes latitudes.^(13,14,15,16)

La prevalencia no está bien establecida, en parte debido a que las muestras de enfermos no son uniformes ni agrupadas bajo el mismo enfoque para establecer el criterio diagnóstico de la enfermedad, aunque distintos estudios argumentan que varía entre 6-10 % de la población general, lo que permite afirmar que es entre 6 a 10 veces superior, en relación con el 1 % aproximadamente publicado para la enfermedad celíaca.^(3,9,17)

En EE. UU. se ha descrito una prevalencia de 6 %.⁽¹⁸⁾

En la literatura predominan las publicaciones en adultos, con edad promedio de 40 años, con una evidente relación 3:1 en mujeres que en hombres, aunque también se ha descrito en ancianos, en ocasiones resultado de un largo seguimiento de control de los síntomas clínicos después de meses o años. Los principales informes en niños registran una prevalencia entre 3,19 a 5 % en estudios en etnias europeas en Italia y Nueva Zelanda respectivamente.^(14,19)

En el ámbito latinoamericano es en Argentina, país de la región con un alto consumo de trigo y elevada proporción de celíacos, donde ha sido notificada por los gastroenterólogos pediatras del grupo del hospital universitario de La Plata.⁽¹⁶⁾

Es de interés reseñar el aumento y diversificación de alimentos sin gluten por las industrias alimenticias en distintos países desde el inicio del Nuevo Milenio, con un significativo consumo de 12-25 % aproximadamente en este tipo de alimento por la población general, aunque en muchas ocasiones es autoindicada, pues la mayoría de los sujetos no han sido diagnosticados de padecer afección producida por el gluten. Estos hechos pueden representar un argumento en la incidencia de la SGNC, aunque no está definido si dicho aumento en el consumo de dieta sin gluten es indicador de aumento de la prevalencia de dicha afección.⁽²⁰⁾

Patogenia

En la SGNC el sistema inmune innato participa activamente en la respuesta al gluten, sin embargo, el sistema adaptativo se mantiene sin respuesta, a diferencia de lo que sucede en la enfermedad celíaca, en la cual la respuesta al gluten es a expensas de ambos sistemas, inmune y adaptativo. El receptor tipo Toll TLR2 juega un rol principal en la detección de patógenos y el inicio de la respuesta inflamatoria innata, la cual está muy aumentada en la SGNC a diferencia de la enfermedad celíaca.^(18,21)

Este argumento participa en la hipótesis del estudio realizado por *Sapone* y su grupo sobre por qué la ausencia de enteropatía y aplanamiento de las vellosidades intestinales en la SGNC.⁽⁴⁾ Estos eventos están sustentados por parte de una reducida participación de las células T reguladoras y aumento de linfocitos alfa y beta, pero sin aumento en la expresión de los genes que se relacionan con la inmunidad adaptativa de la mucosa intestinal.⁽²²⁾

Es de interés resaltar que en distintos estudios se ha valorado la posibilidad que la activación de la respuesta innata a la gliadina que ocurre en la SGNC se acompaña de fallo en la respuesta adaptativa posterior. Esto se relaciona con el genotipo HLA, y la baja expresión de ciertas interleuquinas como IL-15 o la alteración que ocurre en la permeabilidad intestinal.^(9,23)

A la luz de los estudios más recientes se han postulado tres determinantes en la dieta que participan en la fisiopatología de la SGNC, y aunque no hay un acuerdo definitivo, se considera que el gluten no sería el único antígeno determinante del trigo en la SGNC.⁽⁵⁾ Estos determinantes son los siguientes:

- Prolaminas del gluten: la fracción proteica del gluten del trigo es la gliadina, del centeno es la ordeína y de la cebada la secalina; reconocidas como la fracción tóxica desencadenante mayoritariamente de la enfermedad celíaca en los sujetos genéticamente predispuestos. Esta fracción es también considerada como una de las responsables de la SGNC, aunque hay estudios recientes que relacionan otras proteínas del trigo. Las prolaminas también participan en la alteración de la permeabilidad intestinal, con un papel importante en la producción de la SGNC y en menor proporción en la enfermedad celíaca.⁽²³⁾
- Hidratos de carbono de cadena corta fermentables (FODMAPS): son oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y polioles como fructanos, la fructosa, lactosa y galacto-oligosacáridos que no son absorbidos en el intestino delgado y que al ser fermentados en el colon son capaces de producir ácidos grasos de cadena corta, lactato y gas metano, en relación con la liberación de amonio y sulfuro de hidrógeno y causar manifestaciones clínicas digestivas por distensión de la luz intestinal, aumento de líquido producido por su alta actividad osmótica y formación de gases en la luz intestinal, determinantes de la distensión abdominal, diarrea y flatulencia. Además del trigo, la cebada y el centeno, los FODMAP están contenidos en granos, leche, legumbres, miel, frutas (mango, melón, cereza y pera), vegetales (remolacha, puerro y achicoria) y hortalizas (ajo y cebolla).^(21,24,25,26)
- Inhibidores de la alfa amilasa y tripsina (ATIs, sigla en inglés): representan el 4 % del total de la proteína del trigo, con la característica de ser resistentes a las proteasas intestinales. Estos inhibidores juegan un rol importante como activadores potentes de la respuesta del sistema inmune innato.^(27,28) Se ha publicado su potente efecto

estimulador en los receptores tipo-likeTLR4 del intestino, lo cual es un efecto reconocido en la EC, también en la SGNC, y en otras afecciones como el SII. Todo lo anterior trae como consecuencia la liberación de citocinas proinflamatorias en monocitos, macrófagos y células dendríticas.^(5,27,28)

Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden ser intestinales y extraintestinales y se presentan desde pocas horas de la ingestión hasta días, desaparecen al retirar el gluten de la alimentación y reaparecen al ser reintroducidos. En el 96 % de los pacientes son gastrointestinales y el 97 % refiere síntomas extraintestinales. Clínicamente puede cursar con una respuesta digestiva de dolor o distensión abdominal, en ocasiones diarreas, flatulencia, meteorismo; y otras veces hay ausencia de síntomas intestinales y las manifestaciones se limitan a fatiga, cansancio, visión borrosa y cambios bruscos de comportamiento (cuadro 1). La sintomatología puede representar un trastorno temporal o permanente.^(3,29,30)

Cuadro 1 - Síntomas gastrointestinales y extraintestinales en SGNC

Gastrointestinales	Extraintestinales
Diarrea	Astenia aumentada
Estreñimiento	Fibromialgia
Distensión abdominal fluctuante	Dolores músculo-esqueléticos generalizados
Flatulencia	Atopia
Reflujo gastro-esofágico	Anemia ferropénica y déficit de ácido fólico
Intolerancia a la lactosa	Alergia, rinitis, asma
Intolerancia alimentaria	Ansiedad, depresión
Estomatitis aftosa	Trastornos psiquiátricos: autismo, esquizofrenia
-	Déficit atención-hiperactividad
-	Ataxia

Fuente: Modificado de: Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:295-99¹¹
 y Reig-Otero Y, Mañes I, Manes I, Font L. Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC): manejo nutricional de la enfermedad. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2017;37(1):171-82.⁽³¹⁾

Diagnóstico de certeza

El diagnóstico clínico habitualmente puede resultar complejo. En fases iniciales de la enfermedad los síntomas intestinales son poco específicos y pueden estar asociados a síntomas extraintestinales de menor significación para ser relacionados con una afección determinada o, por ser su causa difícil de relacionar con la ingestión de gluten. La observación en el medio familiar en la infancia o por el propio paciente en la adolescencia y en la adultez, orienta hacia el gluten como factor causal de los síntomas clínicos. En ocasiones el diagnóstico es tardío o puede resultar indistinguible entre la enfermedad celíaca

y la SGNC, pues los síntomas son en ocasiones muy similares. No hay marcadores serológicos específicos establecidos hasta el presente, el anticuerpo antigliadina (AGA) debe ser indicado, pues es positivo en el 50 % de los casos.^(6,15,32)

Hay acuerdo general que el diagnóstico no debe ser por exclusión. El control estrecho y estandarizado en el proceso de suspensión y reintroducción del gluten es imprescindible para evaluar la respuesta a la dieta sin gluten. En muchas ocasiones el enfermo puede llegar a la consulta médica con suspensión voluntaria o familiar del gluten, lo cual puede resultar un factor de confusión para la evaluación de los síntomas comunes de los trastornos gastrointestinales que incluye el desafío con gluten por una semana seguido de un período de eliminación de dieta sin gluten bajo estricto control. Habitualmente la confirmación se logra mediante la reaparición de los síntomas después de una contraprueba con alimentos que contengan gluten.^(32,33)

La indicación de los marcadores serológicos de enfermedad celíaca (anticuerpos antitransglutaminasa tisular y antiendomiso) son negativos y resultan necesarios para afirmar la SGNC, y hasta la biopsia de mucosa de duodeno-yeyuno puede ser indicada. El anticuerpo antigliadina (AGA-IgG) aunque positivo (40-50 %) no se correlaciona con los marcadores genéticos, y en biopsias intestinales la mucosa duodeno-yeyuno es normal, aunque se puede apreciar aumento de linfocitos epiteliales (Marsh I) y presencia de marcadores asociados a inmunidad innata.^(17,22)

Exámenes complementarios

Los estudios para orientar el diagnóstico de enfermedad celíaca o intolerancia alimentaria son negativos. Para el diagnóstico diferencial de alergia al trigo se determina la IgE específica antiharina de trigo, cebada y centeno y la IgE antialfa amilasa en suero y las pruebas cutáneas específicas. Estos estudios tienen baja sensibilidad al carecer los reactivos de los alérgenos de la fracción insoluble de la gliadina.⁽³⁴⁾ Para descartar enfermedad celíaca se debe indicar anticuerpos de ATGt₂ y AEM, y además los haplotipos HLA DQ2 y DQ8.^(35,36)

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con la alergia al trigo, la enfermedad celíaca y el SII. Las manifestaciones clínicas de la alergia al trigo son variadas, con distintas formas de expresión al antígeno: respiratorias, con rinitis o la llamada alergia del panadero; gastrointestinales, con diferentes síntomas digestivos y dermatológicas con urticaria de variable intensidad; debe ser considerado el riesgo potencial de aparición de reacciones

alérgicas severas como anafilaxia, pues se puede producir aún con cantidades mínimas de la proteína, aunque en la infancia la alergia al trigo puede resultar transitoria.^(34,35)

La enfermedad celíaca es una enteropatía de base inmune en sujetos genéticamente predispuestos por intolerancia permanente al gluten. Los síntomas clínicos son típicos de mal absorción intestinal en la forma clásica (diarreas crónicas, distensión abdominal, pérdida peso, entre los de mayor incidencia), a veces el debut corresponde a dicha forma clínica de manifestaciones floridas, o la forma monosintomática (anemia ferropénica, retraso en el crecimiento, entre los más frecuentes) o la extraintestinal; incluso puede cursar de manera asintomática.^(17,36,37) El diagnóstico se confirma mediante los anticuerpos serológicos de clase IgA específicos (antitransglutaminasa tisular, ATGt veces superior al valor de referencia y antiendomiso -AEM-), los genotipos HLA clase II DQ2 y DQ8, enteropatía compatible con EC en biopsia duodeno-yeyuno (atrofia vellosidades intestinales, hiperplasia de las criptas y aumento linfocitos intraepiteliales), aunque según criterios recientes no es necesario realizarlos en todos los niños, solo en aquellos con resultados dudosos de los estudios serológicos de anticuerpos y por la respuesta a la dieta sin gluten (cuadro 2). En la SGNC los haplotipos DQ2 y DQ8 pueden correlacionarse en 50 %.^(36,37)

Cuadro 2 - Elementos de diagnóstico diferencial entre enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca

Marcadores	Enfermedad celíaca	Sensibilidad gluten no celíaca
Anticuerpo antitransglutaminasa tisular (Ac ATGt)	Positivo	Negativo
Anticuerpo antiendomiso	Positivo	Negativo
Anticuerpo antigliadina	Positivo	40-50 % positivo
Anticuerpo desaminado de gliadina	Positivo	Negativo
IgE antigluten/ antitrigo	Negativo	Negativo
HLA DQ2 / DQ8	Positivo	50% positivo
Biopsia duodeno-yeyuno	Atrofia vellosidades intestinales	Normal

Modificado de Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodríguez-Marín L, Aparicio M, Forguera F, Otero JL, et al. Revisión de las patologías relacionadas con ingesta de gluten. Nutr Hosp 2015;31(6):2359-71.²

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional frecuente en la infancia, en especial en adolescentes, a predominio de las femeninas. Tiene rasgos clínicos característico de dolor abdominal de evolución crónica asociado a estreñimiento o trastorno del hábito de defecar, ya sea diarrea, estreñimiento o ambos, además flatulencia y

distensión abdominal.⁽³⁸⁾ Se ha registrado asociación entre los carbohidratos de cadena corta fermentables y SII, por su influencia en el dolor abdominal, tal como se ha descrito en la patogenia de la SGNC, por la reducción de las manifestaciones clínicas con dieta baja en FODMAPs. La asociación de supresión de gluten y FODMAPs produce reconocida mejoría en el dolor y la distensión abdominal, aunque no el estreñimiento.^(39,40,41)

La enteritis linfocitaria es una enteropatía o duodenitis linfocítica con el rango de aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE) en las vellosidades intestinales (>25 LIE por cada 100 células epiteliales), sin hiperplasia de las criptas ni atrofia de las vellosidades intestinales. La lesión es inespecífica, similar a las fases iniciales de la enfermedad celíaca, aunque se ha registrado asociación con la infección por *Helicobacter pylori*, sobrecrecimiento bacteriano, uso de medicamentos, como antiinflamatorios no esteroideos, infecciones víricas o parasitarias y alergia alimentaria, en especial a las proteínas de la leche de vaca. Se ha relacionado con formas leves de la enfermedad celíaca, por otra parte, el efecto beneficioso de la DSG con recuperación clínica e histológica puede acontecer, independiente del resultado de la serología para enfermedad celíaca. La enteritis linfocitaria es una entidad que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la SGNC.⁽⁹⁾

Tratamiento

Hasta el presente es la dieta sin gluten estricta la única terapia indicada, por lo que se deben prohibir todos los cereales de trigo, cebada, centeno y los alimentos que lo contengan. La eliminación del gluten debe ser segura con una restricción máxima de los cereales de trigo y de otros que contienen gluten por su efecto nocivo. Una dieta sin gluten debe contener menos de 20 ppm de gluten o bien por debajo de 100 ppm y es denominado entonces de “muy bajo contenido de gluten”.⁽³⁷⁾ Sin embargo, la adherencia a largo plazo por parte de los enfermos a una dieta sin gluten es solo en el 17-45 %. Componentes de la dieta, como FODMAPs deben ser también eliminados,⁽³⁸⁾ pues es evidente la considerable mejoría de los síntomas con dieta baja en FODMAPs en los pacientes con SGNC, tal cual se ha descrito con las manifestaciones clínicas del SII.^(41,42)

El establecer dieta sin gluten en la alimentación es una decisión médica que debe estar sustentada en criterios bien argumentados.⁽⁴³⁾ La repercusión social para el cumplimiento de esta dieta en la SGNC entre otras afecciones, es compleja en muchos países por la limitada disponibilidad de alimentos con la identificación adecuada sin gluten en sus etiquetas, independiente de su costo

CONSIDERACIONES FINALES

La SGNC es una entidad mediada por mecanismo inmune descrita en años recientes cuya patogenia se relaciona con las prolaminas de los cereales que resultan tóxicos (trigo, cebada y centeno), FODMAPs e inhibidores de la amilasa-tripsina del gluten que cursa con síntomas clínicos intestinales y extraintestinales producidos por la ingestión de gluten. No hay hasta el presente un marcador serológico para la SGNC. El diagnóstico de certeza debe ser realizado por evaluación clínica y no por exclusión del gluten, y el diferencial incluye alergia al gluten, enfermedad celíaca y además, el síndrome de intestino irritable y la enteritis linfocitaria. El tratamiento se basa en la supresión de gluten y FODMAPs de la dieta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda C. Celiac disease: an emerging disease? *Belice J Med.* 2017;6(1):5-10.
2. Vaquero L, Alvarez-Cuenllas B, Rodríguez Marín L, Aparicio M, Jorquera F, Olcoz JL, et al. Revisión de las patologías relacionada con el gluten. *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2359-71.
3. Jiménez AI, Martínez RM, Quiles MJ, Abu M, Abdel J, González MJ. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. *Nutr Hosp.* 2016;33(4):44-8.
4. Sapone A, Bai JC, Cicci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13:1-12. Acceso: 16/08/2018. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/71741-7015710/13>
5. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Y. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(3):417-23.
6. Catassi C, Luca EE, Bonaz B, Bouma G, Carrucio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity: The Salerno Experts Criteria. *Nutrients.* 2015;7:4966-77. doi:10.3390/nu7064966
7. Cuomo R, Andreozzi P, Zito F, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8837-45.

8. Czaja-Bulsa G. Noncoeliac gluten sensitivity-a new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*. 2015;34(2):189-94.
9. Molina-Infante J, Santolaria S, Montoro M, Esteve M, Fernández-Bañares F. Sensibilidad al gluten no celíaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):362-71.
10. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr*. 2015;166(4):805-11.
11. Volta U, Di Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:295-99.
12. 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):801-06.
13. Mastrototaro L, Castellaneta S, Gentile A, Fontana C, Tandoi E, Dellate S, et al. Gluten sensitivity in children: clinical, serological, genetic and histological description of the first paediatric series. *Dig Liver Dis*. 2012;Suppl 4 (44):S241- S57.
14. Tanpowpong P, Ingham TR, Lampshire PK, Kirchberg FF, Epton MJ, Crane J, et al. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children. *Arch Dis Child*. 2012;97(1):12.
15. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical serologic and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014;164:463-7.
16. Menéndez L, Guzmán L, Cueto-Rúa E, Ben R. Sensibilidad al gluten: presentación de tres casos. *Arch Arg Pediatr*. 2015;113 (2):e63-e87.
17. Castañeda C. Esprue celíaco. En: Paniagua M, Piñol F, editores. *Tratado de Gastroenterología y Hepatología Clínica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 1022-36.
18. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: Allwheatattack is not celiac. *World J Gastroenterol*. 2017;23(40):7201-10. doi: 10.3748/wjg.v23.i40.7201.
19. Volta U, Bardella M, Calabrò A, Troncone R, Corazza G. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Medicine*. 2014;12:85. doi: 10.1186/1741-7015-12-85. Access: 2018/08/15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885375>

20. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med*. 2017;49(7):569-81. doi: 10.1080/07853890.2017.1325968. Epub 2017 May 11.
21. Gibson PR, Skodje GI, Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl 1):86-9. doi 10.1111/jgh.13705.
22. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. *JAMA*. 2017;318 (7):647-56.
23. Hollon J, Puppa EL, Greenwald B, Goldberg E, Guerrerio A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015;7(3):565-76.
24. Skodje GL, Sarna VK, Minelie H, Rotfsen, Muir JG, Gibson PR, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2018;154(3):529-39. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.040
25. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(Suppl 2):16-26.
26. Volta U, Serra M, Caio G, Boschett E, Giancola F, De Giorgio R. Beyond gluten: role of FODMAP, and other wheat proteins as triggers of symptoms in food intolerance. *Rev Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;2(2-4):105-10.
27. Schuppen D, Zevallos V. Wheat amylase trypsin inhibitors an nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis*. 2015;33(2):260-3.
28. Schuppen D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, Zevallos V. Non-celiac wheat sensitivity; differential diagnosis, triggers and implications. *Best practice research. Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):469.
29. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir IG. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146:57-75.
30. Losurdo G, Principi M, Ianone A, Amoruso A, Ierardi E, Di Leo A. et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1521-30.
31. Reig-Otero Y, Mañes J, Manyes I Font L. Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC): manejo nutricional de la enfermedad. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2017;37(1):171-82.
32. Polanco I, Martínez-Ojinaga E. Sensibilidad al gluten no celíaca: realidad o ficción. *An Pediatr Contin*. 2014;12(6):289-93.
33. Uscarga L. Trastornos relacionados con la ingesta de gluten. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(Supl 1):64-6.

34. Quirce S, Boyano-Martínez T, Díaz-Perales A. Clinical presentation, allergens, and management of wheat allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):563-72.
35. Pelz BI, Bryce PJ. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):363-75.
36. Castañeda C. Enfermedad celíaca en la infancia. Nuevos retos. *Rev Peruana Pediatría*. 2016;68(3):29-38.
37. Kabbani T, Vanga R, Leffler D, Villafuerte-Galvez J, Pallav K, Hansen J, et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:741-46.
38. Fragoso T, Milán R. El síndrome de intestino irritable como causa de dolor abdominal crónico. *Rev Cubana Pediatr* 2018;90(3). Acceso: 18/08/ 2018.
Disponible en: www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/562/214
39. Tuck CJ, Muir JG, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *J Expert Review Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(7):819-34.
40. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomized clinical trial: Gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 August;42(4):418-27.
41. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:1399-407.
42. Castañeda C. Diseases caused by gluten. *Belize J Med*. 2018;7(1):5-9.

Conflicto de intereses

El autor declara que no hay conflicto de intereses.

Declaración de responsabilidad autoral

Carlos Castañeda Guillot: actualizó los criterios más recientes sobre la sensibilidad al gluten no celíaca, patogenia, diagnóstico de certeza, diferencial y su tratamiento, por el interés que dicha nueva afección ha creado en la comunidad médica, en especial de gastroenterólogos, pediatras y gastroenterólogos pediatras en años recientes. El autor redactó el borrador y versión definitiva del manuscrito y se responsabiliza con su contenido.