



---

# EL GLUTEN

---

Repercusión en la salud



GLUTEN

Impact on health

*Autor: Emilio Brugos Aguado*

*Director: Elías Rodríguez Martín*

*Grado en Enfermería*

*Facultad de Enfermería*

*Curso académico 2018-2019*

## CONTENIDO

Resumen.....	2
Abstract .....	2
Palabras clave:.....	2
Introducción .....	3
Capítulo 1. Cereales.....	5
Historia del cereal en la alimentación humana.....	5
Estructura del grano de cereal. ....	8
Valor nutricional del cereal. ....	10
Capítulo 2. El gluten .....	12
Bioquímica del gluten.....	12
Digestión del gluten .....	15
Microbiota y gluten .....	16
Capítulo 3. Enfermedades relacionadas con el gluten (ERG) .....	20
Enfermedad celiaca .....	20
Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) .....	26
Ataxia del gluten.....	27
Dermatitis herpetiforme .....	27
Alergia al trigo .....	28
Capítulo 4. Tratamientos para LAs ERG.....	29
Dieta sin gluten .....	29
Tratamientos coadyuvantes.....	31
Bibliografía .....	34

## **RESUMEN**

Hace más de 10.000 años, con el inicio de la agricultura, los cereales pasaron a ser un pilar de la alimentación humana. En la actualidad, algunos de los más consumidos son el trigo, la cebada, la avena y el centeno. Dichos cereales tienen en común sus proteínas que, en conjunto, se denominan "gluten".

Debido a la composición aminoacídica y a su resistente estructura, el gluten resulta difícil de digerir para el organismo humano. Este aspecto, junto a factores como la genética y la microbiota hacen que esta molécula pueda ser causa de patologías como: la celiaquía, la sensibilidad al gluten no celiaca, la dermatitis herpetiforme, la ataxia al gluten, etc.

En conjunto, estas enfermedades afectan a más del 10% de la población general, siendo el tratamiento de elección la eliminación del gluten en la dieta. Sin embargo, este método terapéutico tiene una baja tasa de adherencia siendo, por tanto, su efectividad limitada. Con objeto de apoyar o complementar la dieta sin gluten se han desarrollado una serie de terapias dirigidas a facilitar la digestión de las proteínas que conforman el gluten, así como a actuar sobre el sistema inmune (vacunas específicas) para inducir la tolerancia al gluten.

### **Palabras clave:**

Cereales, gluten, microbiota, enfermedad celiaca, dieta sin gluten.

## **ABSTRACT**

More than 10.000 years ago, at the beginning of agriculture, cereals became a mainstay of human nutrition. Nowadays, some of the most consumed are wheat, barley, oats and rye. These cereals have in common their proteins that, collectively, are called "gluten".

Due to the amino acid composition and its resistant structure, gluten is difficult to digest for the human organism. This aspect, added to factors such as genetics and microbiota, make this molecule to be a cause of pathologies such as: celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, dermatitis herpetiformis, gluten ataxia, etc.

Together, these diseases affect more than 10% of the general population, being the most used treatment the gluten elimination in the diet (gluten-free diet). However, this therapeutic method has a low rate of adherence and, therefore, its limited effectiveness. In order to support

or complement the gluten-free diet, many therapies have been developed aimed to facilitate the gluten's protein digestion, as well as acting on the immune system (specific vaccines) to induce the gluten tolerance.

## **Keywords:**

Cereals, gluten, microbiota, celiac disease, gluten-free diet.

## **INTRODUCCIÓN**

Hay múltiples factores por los cuales el consumo total de gluten en el ser humano se ha visto incrementado. El interés por incrementar la productividad de los cultivos de cereales, que ha llevado consigo la manipulación genética de las semillas y la mejora de las cualidades de las masas, a las que el gluten concede una mayor elasticidad y esponjosidad, son los más importantes. No obstante, el consumo de esta sustancia no resulta inocuo para toda la población, ya que afecta negativamente a la salud de las personas en más de un 10% de las mismas.

Actualmente se conoce la naturaleza del gluten, así como las diferentes patologías que produce en el ser humano. Son aún desconocidos algunos mecanismos por los cuales produce daño en unos individuos y en otros no. Por otro lado, se han encontrado factores de riesgo que delimitan sectores poblacionales predispuestos.

El objetivo general del trabajo es examinar la repercusión del gluten contenido en los cereales de la dieta humana en su salud.

Los objetivos específicos son:

- 1.- Exponer nociones generales de la historia del consumo de los cereales en la dieta humana.
- 2.- Describir la estructura de la semilla de los cereales de consumo humano y su valor nutricional.
- 3.- Explicar las características bioquímicas del gluten, el proceso digestivo del mismo y la influencia de la Microbiota en dicho proceso.
- 4.- Exponer las patologías más frecuentemente asociadas con la ingesta de gluten, centrándose en la enfermedad celiaca (EC), pero sin olvidar otras enfermedades como: la sensibilidad al gluten no celiaca, la ataxia del gluten, la dermatitis herpetiforme y la alergia al trigo.
- 5.- Describir los tratamientos utilizados actualmente en las enfermedades relacionadas con el consumo de gluten: la dieta sin gluten, bloqueo de TGt, bloqueo de gluten con copolímeros.

La búsqueda bibliográfica se ha hecho a través de las bases de datos “Pubmed” y “Google académico”, utilizando las palabras clave: cereales, gluten, microbiota, enfermedad celiaca, dieta sin gluten. La búsqueda ha sido acotada de acuerdo a los años de publicación, utilizando artículos publicados entre el año 2009 y la actualidad, consiguiendo así la información más actualizada. Otro parámetro de búsqueda ha sido la disponibilidad del texto completo, que ofrece una información más profunda y específica.

El trabajo está estructurado en cuatro capítulos:

En el primero de ellos se desarrolla una breve historia del consumo de los cereales en la alimentación humana, centrándose en los que contienen gluten, describiendo al mismo tiempo, la estructura de la semilla de los cereales y su valor nutricional.

En el segundo capítulo se abordan los aspectos bioquímicos del gluten, el proceso digestivo del mismo sin olvidar la importante función que cumple la microbiota en este aspecto.

En el tercer capítulo se detallan algunas de las patologías más frecuentemente asociadas con la ingesta de gluten, centrándose en la enfermedad celiaca (EC), pero sin olvidar otras enfermedades también relacionadas con su consumo.

Finalmente, en el cuarto capítulo, se exponen los tratamientos utilizados actualmente en las enfermedades relacionadas con el consumo de gluten, esto es: la dieta sin gluten o los tratamientos más innovadores, como: bloqueo de TGt, bloqueo de gluten con copolímeros, etc.

# **CAPÍTULO 1. CEREALES**

## **Historia del cereal en la alimentación humana.**

Hoy en día podemos afirmar que el ser humano es un animal omnívoro, pero también es cierto que nuestra alimentación ha sido básicamente carnívora durante millones de años.

Hasta comienzos del neolítico, es decir, hasta hace 10.000 años, los seres humanos eran cazadores y recolectores nómadas. Con esta premisa se comprende que la base de la alimentación era la carne animal (con abundantes proteínas de alto valor biológico y ácidos grasos), pero también había un importante consumo de productos vegetales obtenidos mediante la recolección como los frutos secos, bayas, tubérculos y raíces (alimentos con índices glucémicos bajos, ricos en fibra, vitaminas y minerales). Muchos autores están de acuerdo en admitir que ocasionalmente se consumían algunos granos, brotes y legumbres, pero en menor medida.

Como podemos observar, los cazadores-recolectores llevaban una vida muy activa, con actividad física intensa necesaria para la caza y la vida nómada. No obstante, las fuentes de carbohidratos como los cereales no eran el pilar de su alimentación.

En el neolítico los cereales no eran consumidos en forma de pan, sino que se recolectaban los diferentes granos (especies silvestres de cebada, avena, trigo, centeno...), se mezclaban y se trituraban para la elaboración de gachas.

Tras la última glaciación, hace 10.000 años, tuvo lugar un periodo con abundantes lluvias y formación de ríos, que favoreció la práctica agrícola. Se piensa que este fenómeno comenzó en el "creciente fértil", lo que actualmente englobaría Turquía, Líbano, Palestina e Iraq. Inicialmente se cultivaron trigo y cebada, ambas especies diploides, cuyas semillas caían espontáneamente en los terrenos. Esta condición genética concedió a los cereales una gran capacidad de adaptación.

A partir del neolítico el hombre se vuelve más sedentario gradualmente, se comienza a trabajar en ganadería y agricultura y con esta última empiezan los cultivos de cereales y más adelante de legumbres, frutas y verduras.

La cebada fue una de las primeras plantas domesticadas y procede del Sudeste Asiático y África septentrional. En excavaciones arqueológicas en el valle del Nilo se descubrieron restos con 15.000 años de antigüedad, que indicaban el uso del grano molido.

La cebada (*hordeum vulgare*), uno de los cereales más importantes del mundo, se comenzó a cultivar en Oriente. Se trata de un cultivo muy resistente a la temperatura y la altitud, soportando hasta 10 grados bajo cero y hasta 3000 metros de altitud (cultivos en Perú). Esto le ha permitido extenderse por regiones como las del Círculo Astral, zonas tropicales como la India o altas montañas de Etiopía.

Actualmente es utilizada en países desarrollados mayormente para la alimentación animal (80%), para lo que se utiliza la especie *hordeum distichon*. Por otro lado, una importante fracción de los cultivos es destinada a la producción de malta para la fabricación de cerveza (20%), en este caso se hace uso de la especie *hordeum hexastichon*. (1)

Por su parte, el centeno (*secale cereale*) ya tenía un vocablo específico para los pueblos indoeuropeos 4.000 años antes de Cristo. Este cereal, junto al trigo comienza a cobrar importancia en el momento que se empieza a producir pan fermentado, ya que el gluten contenido en estos cereales (superior al 12%) es capaz de retener los gases producidos durante la fermentación. Esta peculiaridad lo llevaría a extenderse por toda Euroasia.

No obstante, debido a su proporción de gluten ligeramente menor al trigo, los panes de este cereal resultan más compactos, lo que añadido a su característico color negro provocó cierto rechazo. De esta forma en 3.000 años pasó de planta silvestre, a planta cultivada y posteriormente a la sombra del trigo como un cultivo muy minoritario. (2)

En cuanto a la avena, su historia es más desconocida, pero se sabe que los primeros cultivos proceden de Asia Central. Este cereal no tuvo tanta importancia como el resto de los comentados en la antigüedad, los primeros restos arqueológicos pertenecen a la región del antiguo Egipto, donde crecía como “mala hierba” en cultivos de otros cereales. Los restos más añejos de cultivos de avena datan de la Edad de Bronce y se localizaron en Europa Central.

Esto cobra sentido al conocer los requerimientos de esta planta, pues es una especie muy exigente en agua y necesita de un clima templado-frío, siendo especialmente sensible a altas temperaturas durante la floración. (3)

Sin ninguna duda, debido a su gran extensión y producción, el protagonista de entre estos cereales es el trigo (*Triticum spp*). Tiene sus orígenes en la antigua Mesopotamia, las evidencias más antiguas de su cultivo se han hallado en Siria, Jordania, Turquía e Iraq. Hace ya 8 milenios tuvo lugar una hibridación de este cereal, como consecuencia se obtuvo una variedad con una semilla más grande llamada *Triticum Dicocoides*.

La semilla de trigo fue introducida en la civilización de Egipto para empezar a ser cultivada en el valle del Nilo y expandirse posteriormente hacia las civilizaciones griega y romana.

En estas civilizaciones encontramos el origen de la palabra actual. La diosa griega del pan se llamaba Deméter, que significa “señora”, por derivación latina se transformó en Ceres y de esta nace la palabra “cereal”.

Ya tratada la historia de los cereales más relevantes en la antigüedad, es importante destacar que a nivel social la agricultura y la ganadería permitieron la dedicación de las mujeres a la maternidad, facilitando mayor densidad poblacional que la economía de caza y recolección ya que se dispone de más alimento. Además, se facilita la sedentarización de las sociedades y una mejora de la calidad de vida teniendo una de las necesidades primarias satisfecha.

Lo que a priori parece un proceso de mejora para la salud, deja al ser humano una alimentación mucho menos variada y basada en el cereal. La monofagia que originaron los monocultivos creó grandes déficits nutricionales que redujeron notablemente la esperanza de vida y trajeron consigo nuevas enfermedades.

Hasta este momento, debido al bajo contenido de estas proteínas en los granos, el consumo de gluten había sido bajo en Europa. A raíz de la revolución industrial (1760-1840), con la invención del molino a vapor, las nuevas técnicas mecánicas de amasado e.t.c se popularizó el proceso de panificación. Con la producción industrial del pan, de cara a mejorar las características del producto, se comienza a añadir gluten extra, consiguiendo una mayor elasticidad y flexibilidad de la masa. (4)

Recientemente, desde el 1960-1980 se experimentó un gran avance en la productividad agrícola, la llamada “Revolución verde” que comenzó en Estados Unidos y se propagó con rapidez por todo el mundo debido a su éxito. El uso de plaguicidas, fertilizantes, riego y cruces genéticos fueron las herramientas principales para mejorar la producción de las cosechas.

Las primeras especies de trigo que se cultivaron eran diploides y tetraploides, tras ser hibridado con una hierba salvaje se obtuvo un cambio morfológico notable con granos más grandes ya que la planta resultante era hexaploide (este último representa el 95% del cultivado en la actualidad).

Además de un mayor tamaño, el cambio genético incrementó la cantidad de gluten. Durante esta revolución se dio prioridad al aumento de la producción por encima de la calidad nutricional, con lo que se obtuvieron variedades de cereales con proteínas de bajo valor biológico, alto contenido en hidratos de carbono y un desequilibrio de minerales, vitaminas y ácidos grasos esenciales.



## Estructura del grano de cereal.

Los cereales son los granos (frutos con semilla en su interior) de una familia de plantas herbáceas llamadas gramíneas o poáceas.

El grano del cereal o cariósipide consta de tres grandes partes con una proporción variable dependiendo de la especie: pericarpio 7-10%, endospermo 80-85% y germen 3-8%, además este contenido suele estar protegido por una cáscara.

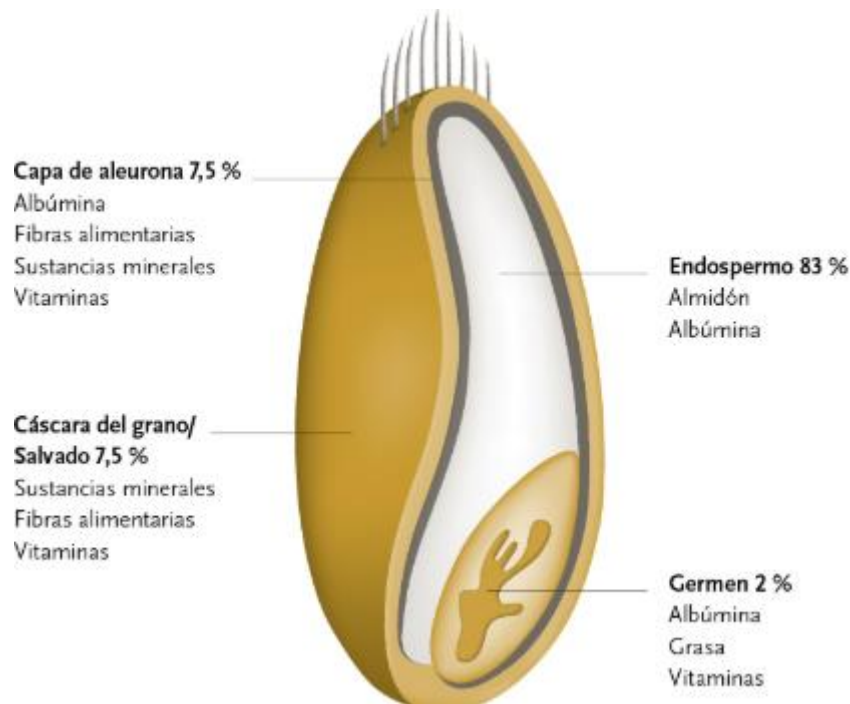


Figura 1. Estructura del grano de cereal (5)

Estos granos contienen un 10-15% de agua, 70-76% de glúcidos en forma de almidón y 8-12% de proteínas (pudiendo llegar hasta el 14% en el caso del trigo duro). En cuanto a su contenido lipídico, este es muy bajo, del 2-4% de su peso. La mayoría se sitúan en el germen y son eliminados durante la molienda.

Por su lado, la cáscara funciona como elemento protector ante humedad o depredadores como insectos o pájaros, no se trata de un componente específico del grano ya que pertenece a la estructura floral.

El pericarpio también se encarga de proteger de las condiciones ambientales y de ataques de insectos. Este elemento se encuentra subdividido en:

Parte externa:

-Epicarpio: capa que forma una película protectora, formada por células rectangulares, delgadas y alargadas.

-Mesocarpio: se constituye por células alargadas en sentido transversal del grano.

-Endocarpio: formada por células de paredes delgadas.

Parte interna:

-Células cruzadas: se agrupan en capas de dos a cuatro células de paredes delgadas y ramificadas con múltiples espacios intercelulares. Evitan que el grano pierda peso, actuando como protectoras de la humedad.

-Células tubulares: constituida por células largas paralelas no ramificadas con grandes espacios intercelulares. Sirven de medio de distribución de agua que se extrae desde el embrión durante la germinación.

Recubriendo la semilla propiamente dicha, encontramos una delgada capa denominada testa. En su interior encontramos el endospermo, que sirve de sustento para la nueva planta y está compuesto mayoritariamente por carbohidratos, aunque también contiene una porción variable de proteínas. Dicho componente se subdivide en:

-Capa aleurona: compuesta en la mayoría de los cereales por una sola capa de células.

-Endospermo córneo: constituido por proteínas y gránulos de almidón.

-Endospermo vítreo: compuesto por paredes celulares, gránulos de almidón y proteínas, las cuales facilitarán a la planta el nitrógeno necesario durante la germinación.

-Endospermo harinoso: se encuentra en la parte central del grano, con una constitución similar al vítreo, pero con gránulos mayores de almidón.

Por último, nos encontramos el embrión, responsable de generar una nueva planta al germinar la semilla. Posee un alto contenido de nutrientes, principalmente grasas, proteínas y minerales. Está formado por el escutelo y el eje embrionario, a su vez están integrados por la radícula y la plúmula que forman las raíces y la parte vegetativa de la planta.

Una vez estructurado el grano de cereal, se hace evidente que son fuentes muy ricas en carbohidratos debido a sus almidones y que consumidos de forma integral nos aportan gran cantidad de fibra.

No obstante, en el endospermo encontramos una cantidad notable de proteínas, que ayudarán a nutrirse a la planta durante la germinación. Estas proteínas son de diferente naturaleza dependiendo del cereal, y podemos encontrar distintos aminoácidos limitantes en cuanto a valor biológico para el ser humano. A excepción del arroz, los cereales son pobres en lisina, además el maíz es también pobre en triptófano. Más concretamente, el trigo, el centeno, la cebada y la avena contienen una mayor proporción de proteína en su endospermo. Un 20% de esta proteína está formado por globulinas y albúminas, tipos de prótidos solubles. El porcentaje restante, que oscila el 80% está formado por gliadinas y gluteninas que juntas forman “el gluten”.

## Valor nutricional del cereal.

Tras exponer la composición y estructura del grano del cereal, se van a mostrar de manera más precisa los macronutrientes y micronutrientes que nos aportan las diferentes géneros de la subfamilia “Pooideae”. Esta subfamilia consta de dos tribus, “*triticeae*” y “*avenaeae*”. En la primera de ellas encontramos el *Triticum* (trigo), el *secale* (centeno) y el *hordeum* (cebada). En la segunda tan solo la avena.

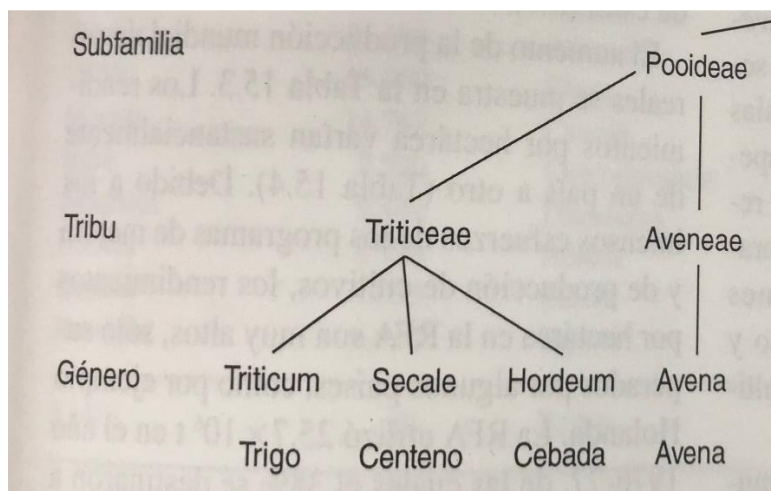


Figura 2. Filogenia de la subfamilia Pooideae. (7)

Para hablar del valor nutricional de dichas semillas, tomando como referencia 100g de harina integral cada cereal.

En el caso del trigo, el contenido calórico es de 322kcal por cada 100 gramos de producto. De estas el mayor porcentaje proviene de los 58 gramos de glúcidos. En segundo lugar, los 13

gramos de proteína (limitante en lisina) y por último lugar de los 2 gramos de lípidos en su mayoría ácidos grasos poliinsaturados “cis”.

En cuanto al contenido en micronutrientes es destacable su aporte tanto de potasio como de magnesio, selenio y calcio, pero este último en menor proporción. Además, es una excelente fuente de ácido fólico, además de vitaminas del grupo B que todos los cereales expuestos a continuación también contendrán. Es destacable también su aporte de 9 gramos de fibra.

El centeno nos aporta 318kcal de las cuales la mayoría proceden de los glúcidos (67,8g), en menor medida de las proteínas (9g) y muy por debajo de los lípidos (1,3g).

A diferencia del trigo, este cereal no nos aporta magnesio, pero es una fuente muy rica de potasio y fósforo. En cuanto a su aporte vitamínico, es menor que el del trigo en todos los casos. Su contribución de fibra es semejante al trigo.

Respecto a la cebada, su aporte calórico es ligeramente mayor, de 368kcal debido al mayor contenido en glúcidos (79,4g), contiene la misma cantidad de proteínas que el centeno y difiere de los anteriores en su mayor aporte de hierro (12,5mg).

Es de suponer que las propiedades de los tres cereales anteriores son semejantes, debido a la cercanía filogenética, ya que pertenecen a la misma tribu. A continuación, se describe a la avena, cuyas características son ligeramente diferentes.

La avena nos aporta 334kcal con una menor proporción de glúcidos que los anteriores (57,7g), las proteínas y las grasas sin embargo toman mayor peso con 15g y 6,4g respectivamente. Además, contiene 10g de fibra y es fuente de vitamina E.

Como conclusión, los cereales que contienen gluten son fuentes ricas en glúcidos complejos, fibra y proteínas de bajo valor biológico, además nos aportan minerales en cantidad variable. Estos alimentos juegan un papel importante en la dieta, pero no son imprescindibles y actualmente contamos con buenos sustitutos y en algunos casos con mejores valores nutricionales, tema abordado en el apartado “Dieta sin gluten/gluten free diet”.

## CAPÍTULO 2. EL GLUTEN

### Bioquímica del gluten

Aunque hay disparidad de definiciones, estrictamente hablando, el gluten es la masa que queda tras retirar los componentes solubles de la harina de trigo (6). Sin embargo, por simplificación y razones prácticas, el término gluten está generalmente restringido para las prolaminas con la capacidad de desencadenar la inmunotoxicidad en ciertos grupos de pacientes con espectro sensible al gluten. (7)

Esta sustancia representa entre el 80-85% del total proteico en el trigo y su función no es otra que la de actuar como proteína de reserva, como fuente de nitrógeno durante la germinación.

Los prótidos presentes en el endospermo del trigo se pueden clasificar teniendo en cuenta su solubilidad de la siguiente forma según Osborne et al.: albúminas, solubles en agua; globulinas, solubles en soluciones salinas; gliadinas solubles en soluciones alcohólicas y gluteninas, insolubles en soluciones acuosas, salinas y alcohólicas. Estas dos últimas son las prolaminas (gliadinas y glutelinas). (8)

A lo largo del apartado se habla continuamente de las gliadinas (prolaminas del trigo) puesto que el gluten de trigo es el más ampliamente estudiado y en el que basan el estudio la mayoría de los artículos revisados para la realización de este trabajo. No obstante, por su relación evolutiva, hay cereales como el centeno o la cebada que contienen prolaminas con características similares, capaces de generar efectos similares en humanos.

	Prolaminas				
	Gliadinas			Gluteninas	
Trigo	$\alpha$ -gliadinas	$\omega$ -gliadinas	$\gamma$ -gliadinas	GLBPM	GLAPM
Cebada	-	C-hordeínas	$\gamma$ -hordeínas	B-hordeínas	D-hordeínas
Centeno	-	$\omega$ -secalinas	$\gamma$ -secalinas	GLBPM-secalinas	GLAPM-secalinas

Figura 3. Prolaminas de los cereales con gluten (9)

Las gliadinas son proteínas generalmente monoméricas solubles en etanol al 60%. Actualmente se clasifican en tres grupos atendiendo a su secuencia aminoacídica en la región N-terminal:  $\alpha$ -gliadinas,  $\omega$ -gliadinas y  $\gamma$ -gliadinas.

Las  $\omega$ -gliadinas tienen un peso molecular alto y son ricas en aminoácidos como glutamina y prolina, pobres en azufre y suponen entre un 10-20% del total de gliadinas. Por su parte, tanto las  $\alpha$ -gliadinas como las  $\gamma$ -gliadinas tienen menor peso molecular y concentraciones más bajas de los aminoácidos prolina y glutamina, aunque mayor de cisteína, por lo que estas proteínas generan puentes disulfuro. La proporción entre los tipos de gliadinas es variable, pues dependen de las concentraciones de azufre y nitrógeno.

Por otro lado, encontramos las gluteninas, prótidos solubles en alcohol, con conformaciones poliméricas. Al ser reducidas sus uniones intercatenarias por puentes disulfuro se rompen y se generan diversas subunidades, que se clasifican en bajo peso molecular GLBPM representan el 20% de las proteínas del gluten y alto peso molecular GLAPM que suponen el 10%.

Debido a su alto contenido en los aminoácidos prolina y glutamina, tanto las gliadinas como las gluteninas son denominadas comúnmente “prolaminas”, ya que dichos aminoácidos pueden llegar a suponer entre el 60-80% del total. Estas proteínas adoptan conformaciones espaciales de tipo  $\alpha$ -hélice en sus extremos y de giro- $\beta$  en sus secuencias repetitivas, que al aparecer con regularidad son llamadas espiral- $\beta$ . Esta última estructura en forma de espiral da una estructura muy compacta, estable y resistente a la desnaturalización. (9)

Dentro de los péptidos del gluten se ha descrito un grupo que es capaz de generar respuesta inmunológica mediada por células T, pero no todos generan el mismo daño celular en individuos con EC ya que el número de epítomos difiere entre cada cereal y entre especies de cereales. Los péptidos documentados con mayor inmunogenicidad pertenecen a las gliadinas y son: 33-mer, 19-mer, y 13-mer. Uno de los péptidos más inmunogénicos, el péptido 33-mer de gliadina, está presente en todas las harinas de trigo estudiadas por Schalk et al., pero no lo está en sus variedades diploides y tetraploides (esmer, trigo duro...). (7)

Las gliadinas, de forma similar a algunos patógenos, son capaces de alterar las proteínas presentes en las uniones intercelulares y las que participan en la relocalización de los distintos componentes moleculares (zonulina, ocludina, cadherina y claudinas) que las conforman.

Estas proteínas son las encargadas de modular la permeabilidad intestinal (flujo de moléculas entre el intestino y torrente sanguíneo), cuando son sobreexpresadas como en el caso de la EC, se producen respuestas inflamatorias ya que moléculas son reconocidas como antígenos.

Debido a su alto consumo y la mayor cantidad de gluten que contiene respecto a otros cereales, el trigo toma el protagonismo, no obstante, este tipo de prótidos está presente en otras plantas.

Todos los cereales contienen prolaminas en su endospermo y debido a su relación evolutiva con el trigo, la cebada y el centeno (tribu triticeae) contienen prolaminas con propiedades fisicoquímicas comunes. Las prolaminas del centeno son denominadas secalinas y por su parte las de la cebada se conocen como hordeínas.

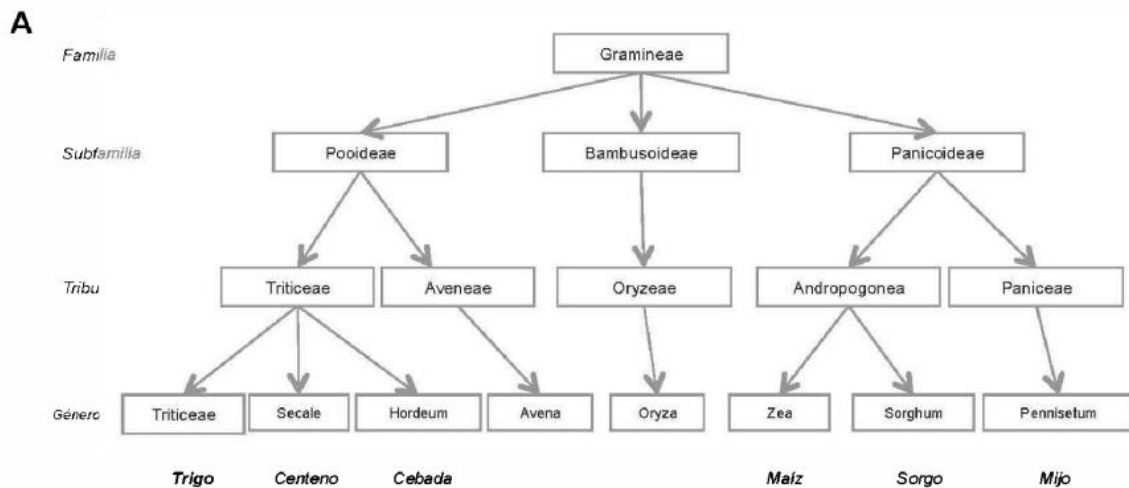


Figura 4. Filogenia de los cereales (10)

La avena pertenece a la misma subfamilia, sin embargo, se encuentra en la tribu Aveneae, por lo que presenta ciertas diferencias. Estas proteínas contienen secuencias repetitivas distintas a las presentes en la tribu triticeae, además de significativamente menos prolina. Sus péptidos, conocidos como “avenin”, suponen el 15% de su peso en seco. Hasta hoy nos encontramos con una gran controversia a cerca de su contraindicación en celíacos, algunas de las explicaciones son que la toxicidad depende del individuo y que las patogenicidades demostradas son causadas por contaminación cruzada con otros cereales.(11)

Han sido identificadas secuencias activadoras de células T celíacas en avena y algunas variedades de este cereal han provocado eventos inflamatorios tempranos típicos de la EC. Queda claro en cualquier caso que debido a la falta de reactividad en inmunoensayos (R5, G12...) se puede determinar la usencia de gluten en la avena. (7)

**Tabla 1.** Péptidos inmunogénicos de gluten más relevantes (GIP).

Secuencia peptídica	Origen, descripción y evidencias prácticas.
LQLQPPF (QPQLPYP) 3 QPQPF	$\alpha$ -gliadina 33-mer. Correlación entre la inmunoreactividad de los alimentos con células T y la reactividad de anticuerpos anti-33-mer entre diferentes cultivares de avena y cebada, y fracciones de cerveza. Supresión de inmunogenicidad del 90% con péptidos de gluten anti-33-mer G12
EPEQPIPEQPYPYQQ	$\alpha$ -gliadina
EQPFPQPEQFPWQP	$\omega$ -gliadina / C-hordeína
ELQPFPQPELPYPQPQ	$\beta$ - hordein
QLQPFPQPELPY	DQ2.5-glia- $\alpha$ 1a. Uso en pruebas de tetramer de gluten HLA-DQ
PQPELPYPQPE	$\beta$ - hordeína. DQ2.5-glia- $\alpha$ 2. Uso en las pruebas de tetramer de gluten HLA-DQ
QQPFPQPEQFPF	DQ2.5-glia- $\omega$ 1. Uso en pruebas de tetramer de gluten HLA-DQ
EQPFPQPEQFPWQP	$\omega$ gliadina / C-hordeína. DQ2.5-glia- $\alpha$ 2. Uso en las pruebas de tetramer de gluten HLA-DQ
EPEQPIPEQPYPYQQ	$\alpha$ -gliadina. DQ2.5-hor-3. Uso en pruebas de tetramer de gluten HLA-DQ

*Figura 5. Secuencias peptídicas con mayor capacidad inmunogénica en el gluten (7)*

## Digestión del gluten

Como otras proteínas, las prolaminas son digeridas a lo largo del tracto digestivo del ser humano. Desde el estómago se inicia una acción proteolítica para la cual nuestro organismo tiene una serie de sustancias de carácter enzimático.

En la cavidad gástrica, con un pH ácido se inicia la acción de la pepsina, que rompe los enlaces peptídicos de las proteínas generando polipéptidos de menor tamaño.

A continuación, con el paso del quimo al duodeno, comienza la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas (tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidasas, elastasas y aminopeptidasas), que continúan escindiendo estos péptidos transformándolos en oligopéptidos y aminoácidos libres. Además, el jugo intestinal, rico en proteasas ayuda a esta labor.

Por otro lado, los microorganismos que habitan en nuestro intestino producen diferentes enzimas (dependiendo de la cepa o especie) que contribuyen en la digestión proteica.

No obstante, la naturaleza de las prolaminas, más acentuada en las gliadinas, cuya secuencia aminoacídica es rica en los aminoácidos prolina y glutamina, genera estructuras resistentes a la digestión.

Esta difícil digestión de las proteínas del gluten es un factor importante en la patogenia de la enfermedad celiaca. Su resistencia a la proteólisis tanto en el lumen como en el borde de cepillo



se debe a su alta concentración de prolina y glutamina. Como consecuencia tras la digestión incompleta quedan residuos tóxicos.

En el estudio de MR. Pérez-Gregorio et al. se concluye que los oligopéptidos pertenecientes a glutenina fueron más rápidamente degradados, sin embargo, las gliadinas, principalmente la  $\alpha$ -gliadina, fueron más resistentes a la digestión.

Mediante el análisis se muestra que la formación de los epítomos de la  $\gamma$ -gliadina y  $\beta$ -gliadina o glutenina estaba favorecida, pero generalmente se degradaron durante el tratamiento gastrointestinal. Sin embargo, los oligopéptidos que contienen el epítomo PFPQPQLPY ( $\alpha$ -gliadina) fueron resistentes a la digestión más de 180 minutos. En general, de todos los epítomos rastreados, PFPQPQLPY fue el más resistente. (12)

De estos péptidos, el más demonizado por los investigadores es el 33-mer, perteneciente a las gliadinas  $\alpha$ . Su nombre se debe a sus 33 aminoácidos y su resistencia a la actividad proteolítica sumado a su vida media mayor de 20 horas son causa de su gran toxicidad en individuos predispuestos. (4)

## **Microbiota y gluten**

La microbiota intestinal es el conjunto de organismos vivos que residen en el intestino y que juegan un papel activo tanto en la digestión como en el sistema inmunitario humano. Este conjunto de organismos tiene una alta individualización, es decir, encontramos diferentes especies y diferentes proporciones de organismos dependiendo del individuo. Estos factores llevan a proponerlo como causante o predisponente ante gran variedad de enfermedades.(13)

El gluten es inofensivo para la mayoría de la población, incluso para un sector de los predispuestos genéticamente, es decir, los que presentan HLA (complejo mayor de histocompatibilidad) DQ2 o DQ8). Con ello se concluye que hay factores que inciden en la EC a parte del factor ambiental (ingesta de gluten). Al menos uno de estos factores es la microbiota.

El microbioma está compuesto por arqueas, virus, eucariotas y bacterias, pero este último es el grupo mayoritario. Cada individuo contiene en su intestino alrededor de 160 especies diferentes de bacterias. La concentración y distribución de estas es diferente en cada región del tracto intestinal debido a las condiciones químicas como el pH, la presencia de sustratos...(9)

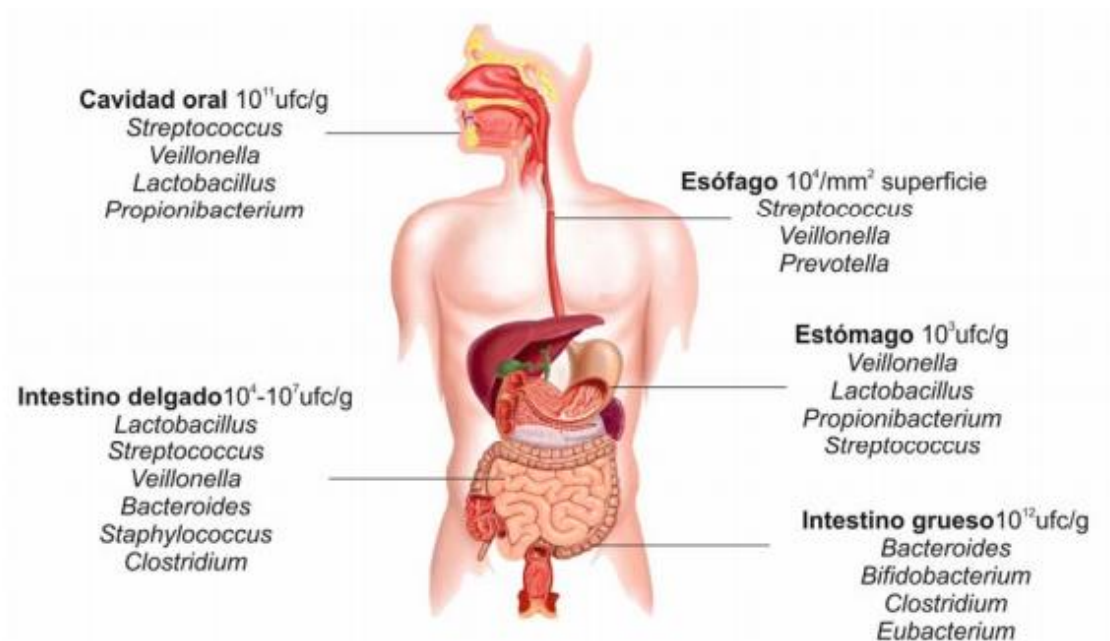


Figura 6. Cepas bacterianas en el sistema digestivo (9)

Estos organismos pueden influir de forma determinante en la patogenia de la EC mediante múltiples mecanismos. Las bacterias son capaces de interactuar con las células epiteliales e inmunocompetentes transmitiendo señales y mediadores de la inflamación, tienen capacidad para degradar el glicocálix (exudado polimérico producido por células epiteliales compuesto principalmente por glicoproteínas, funciona como superficie adicional para la absorción), por lo que condiciona la barrera del epitelio intestinal y la traslocación de sustancias a la lámina propia.

Debido a la variabilidad genética que presentan estos organismos frente al humano, son capaces de sintetizar una gama de enzimas digestivas diferentes y con ello catabolizar sustancias resistentes a las generadas por nuestras glándulas. Ejemplos muy documentados son la producción de vitamina k y de AGCC (ácidos grasos de cadena corta).(14)

Además, estos organismos tienen la capacidad de regular la producción de proteínas que controlan la permeabilidad intestinal, como es el caso de la zonulina y la ocludina. Estudios in situ en asas intestinales de ratas han demostrado que la presencia de comensales potencialmente patógenos (*E. coli* CBL2) o patógenos (*Shigella*) agrava las alteraciones en la permeabilidad intestinal causada por las gliadinas y favorece la translocación de las mismas a la lámina propia. (12)

Otros estudios proponen que la diferencia entre la inmunogenicidad de las proteínas del gluten en los individuos sanos y celíacos está marcada por la digestión realizada por las bacterias comensales. En

un ensayo de Sergio Gutiérrez et al. se analiza la composición de las heces humanas en cuanto al grado de digestión de los péptidos de gliadina 33-mer, 19-mer, y 13-mer (péptidos con mayor inmunogenicidad) y con ello la actividad glutenasa presente.

Con los análisis se evidencia que son las enzimas elastasa gastrointestinal 3B (CEL3B), elastasa 2A (CEL2A) y las enzimas carboxipeptidasa A1 (CBPA1) las capaces de digerir el gluten en el humano. Tanto la actividad glutenasa como la actividad peptidasa contra los péptidos de gliadina está incrementada en los individuos con celiacía. Con este estudio se concluye que tanto los individuos sanos como los celíacos poseen la maquinaria enzimática necesaria para digerir el gluten, no obstante, en ambos grupos de individuos encontramos una fracción del péptido 33-mer intacta. Por esta razón este péptido es metabolizado de distinta forma en las bacterias comensales de personas sanas y personas con EC, produciéndose mediante hidrólisis péptidos inmunogénicos en el segundo caso. (15)

En el estudio realizado por Alexandra Rodríguez Herrán, doctora en biología molecular y biotecnología, son mostradas las especies bacterianas con actividad glutenasa y se muestra que hay disparidad en su presencia en intestinos de individuos con EC y sanos.(9)

A partir de heces humanas se han aislado 144 cepas bacterianas que intervienen en la degradación de péptidos del gluten. Principalmente pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* y *Bifidobacterium*. El género *Bifidobacterium* por ejemplo es más abundante en el colon de individuos sanos.(16)

En un estudio en ratones transgénicos se demuestra el papel de la microbiota en la modulación de los daños histológicos generados por el gluten. En ausencia de gérmenes, los ratones desarrollan una patología más agresiva inducida por el gluten en comparación con los ratones colonizados con la flora Schaedler alterada (microbiota benigna), privada de patógenos oportunistas. Por otro lado, una microbiota con patógenos oportunistas presentes o en el caso de perturbaciones secundarias al uso de antibióticos, los ratones desarrollan una patología grave inducida por el gluten. Estos resultados refuerzan el efecto fundamental de la microbiota intestinal en la respuesta inflamatoria que se asocia con la ingesta de gluten. (17)

De estas premisas se extrae que una mejora en la microbiota intestinal potencia la salud de este órgano y con ello tendrá una afectación positiva en la sintomatología celiaca. Actualmente hay dos métodos evidenciados que afectan positivamente esta colonia: la lactancia materna y la administración de probióticos.

De forma natural, la lactancia materna ejerce un efecto protector frente al desarrollo de la EC. Este alimento contiene microorganismos y oligosacáridos prebióticos que tienen efecto sobre la microbiota intestinal y la modulación del sistema inmune. En un estudio sobre niños con alto riesgo de padecer EC, se observa menor concentración de *bifidobacterium* y *B.longum* con independencia del tipo de alimentación, no obstante las diferencias se atenuaron con la lactancia materna ya que esta favorece la colonización por parte de estas cepas. En niños alimentados con lactancia artificial se observa predominancia de cepas *B.intestinalis*.

Es importante además comprender que la alimentación con leche de fórmula suele suponer una introducción de cereales más temprana y con ello una exposición más alta al gluten. (12)

Debido a la asociación entre la disbiosis intestinal y la EC, una medida lógica a tener en cuenta para mejorar el curso de la enfermedad es la administración de probióticos.

Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped. (18)

Estos organismos pueden afectar a la mejora de la tolerancia a determinadas sustancias presentes en la dieta, como el gluten. Esta misión se basa en que dichos organismos tienen efectos inmunomoduladores, capacidad de hidrolizar y reducir péptidos de gliadinas, mejora de la barrera epitelial del intestino y restablecimiento de la composición de la microbiota.

Con respecto a la EC, se ha demostrado mediante estudios in vitro que probióticos de las cepas *B. longum* ejercen efectos protectores aumentando la producción de citoquinas anti-inflamatorias, reduciendo la respuesta inflamatoria ante gliadinas. (10)

Se ha desarrollado un probiótico a base de una bacteria perteneciente al género *Bifidobacterium longum*, más concretamente la cepa ES1, que agrupa una serie de características que lo hacen idóneo para la EC. Esta bacteria resiste valores extremos de acidez, altas concentraciones de sales biliares y sobrevive al paso por el tracto digestivo humano. Aún más importante en cuanto a su aplicación en EC, resulta que esta bacteria es capaz de degradar parcialmente muchos de los péptidos que más inflamación causan de las gliadinas. Actualmente este producto se encuentra a la venta tras su éxito en los ensayos clínicos y su nombre comercial es "Proceliac" de "Central lechera asturiana".(10)

## CAPÍTULO 3. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL GLUTEN (ERG)

Tres formas principales: alérgica (alergia al trigo), autoinmune (enfermedad celíaca, (CD), dermatitis herpetiforme y ataxia por gluten) e inmunomediados (sensibilidad al gluten no celíaca) (7). Como podemos observar el gluten lleva consigo ciertas desviaciones de la salud que sumadas consiguen una gran prevalencia, afectando la alergia al trigo, la EC y la SGNC combinadas hasta a un 10% de la población.(19)

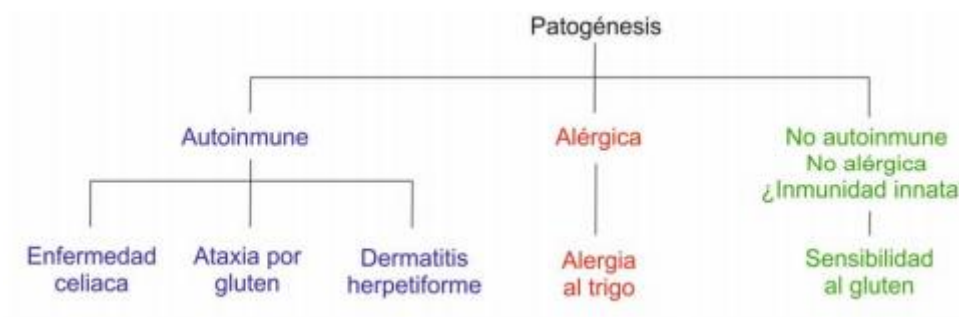


Figura 7. Patologías relacionadas con el gluten. (9)

### Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno prevalente que afecta al 1-2% de la población general mundial. No obstante, según la FACE (federación de asociaciones de celíacos de España), entre el 80-85% de los celíacos están aún por diagnosticar, lo que da sentido al tan nombrado “iceberg celíaco”. (6)



Figura 8. Iceberg celiaco (20)

Se trata de una patología con larga historia, ya que el primer caso data de 250 años después de Cristo, cuando Areteo de Capadocia, un médico griego detectó síntomas intestinales en varios pacientes (diarrea, dolor abdominal), lo denominó *koiliakos* (derivado de abdomen en griego).

Tras la segunda guerra mundial se identificó al *gluten* como la sustancia causal de dicha enfermedad, cuando el pediatra holandés Willem-Karel Dicke relacionó la carencia de pan en Holanda tras la guerra con la escasez de muertes de niños celíacos.

Este hallazgo condujo a partir de 1950 a tratar la enfermedad celiaca a través de medidas dietéticas, la dieta libre de gluten.

“La EC es una enteropatía crónica mediada por el sistema inmunitario del intestino delgado causada por la intolerancia permanente al antígeno gliadina de los alimentos en el gluten de trigo y las prolaminas relacionadas en la cebada y el centeno”. Está catalogada como una enfermedad sistémica autoinmune. (21)

La EC depende de factores genéticos y factores ambientales (exposición al gluten).

En las personas con esta enfermedad, la ingesta de gluten resulta muy lesiva sobre el tracto intestinal, causa lesiones inflamatorias en el intestino delgado (sobre manera en su porción proximal), cursa con atrofia vellositaria, aplanamiento de las vellosidades e hiperplasia de las criptas, pero también con alteraciones más leves como el infiltrado inflamatorio intraepitelial

y en lámina propia. La afectación enterocítica dificulta gravemente la absorción de micro y macronutrientes. (22) Dicha lesión debe ser valorada en base a una mucosa duodenal normal, que reúne un conjunto de cualidades expuestas a continuación:

-La región superior de las vellosidades termina en punta y su longitud es mayor conforme avanzamos desde el duodeno hacia el yeyuno e íleon.

-El volumen de las criptas también ha de tenerse en cuenta, ya que no ha de ser superior a dos glándulas de espesor, de ser así nos indicará la aparición de atrofia. En la celiaquía se produce una hiperplasia de las criptas de Lieberkuhn, secundariamente a la pérdida de enterocitos debido a la lesión inmunológica.

-Los enterocitos que revisten las vellosidades presentan un citoplasma de aspecto homogéneo, que se llena de vacuolas si hay lesión inmunológica.

-En cuanto a la lámina propia, suele contener infiltrado inflamatorio, pero con zonas claras de fondo, cuando este aumenta, las zonas claras tienden a desaparecer, indicando una inflamación patológica.

Debido a que estas características se pueden encontrar con distinta extensión e intensidad, en 1992 Marsh estableció una clasificación en la que se gradúan la presencia de alteraciones inmunológicas en conjunto con los cambios estructurales de la mucosa. (10)

<b>Clasificación Marsh-Oberhuber</b>	
<b>Tipo 1</b>	Veliosidad y arquitectura de cripta normal con $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos
<b>Tipo 2</b>	Arquitectura de veliosidad normal, hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos
<b>Tipo 3a</b>	Atrofia parcial de veliosidad con proporción de cripta/veliosidad $< 3:1$ o $2:1$ , hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos
<b>Tipo 3b</b>	Atrofia de veliosidad subtotal con proporción veliosidad/cripta $< 1:1$ , hiperplasia de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos
<b>Tipo 3c</b>	Total atrofia de veliosidad (mucosa plana) con hiperplasia marcada de cripta y $\geq 30$ LIEs/100 enterocitos
<b>Tipo 4</b>	Lesión atrófica hipoplásica (mucosa plana) con sólo unas pocas criptas y conteo de LIEs cercano a lo normal

*Figura 9. Clasificación Marsh-Oberhuber sobre lesión intestinal en EC (10)*

No obstante, se dan casos de pacientes con biopsias intestinales normales que, sin embargo, presentan síntomas extraintestinales semejantes a los celíacos. Se hace necesario por ello hablar de la enfermedad celíaca latente/potencial. Para enmarcar a un paciente en este grupo debe de tener una biopsia intestinal normal, pero con una serología con anticuerpos patognomónicos de la EC. (23)

Su alto componente genético se encuentra ligado al alelo II y al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Está asociada con HLA-DQ2 en la mayoría de los pacientes, y con HLA-DQ8 en una minoría.

La inmunidad juega un papel crucial en esta patología, se crea una respuesta en la que los linfocitos T CD4 y CD8 son protagonistas y se lleva a cabo una elevada producción de citotoxinas. Además, en la EC activa se producen inmunoglobulinas A y anticuerpos IgG funcionando como autoanticuerpos contra la transglutaminasa tisular (TG2). La desamidación catalizada por TG2 de los péptidos de gliadina da como resultado su afinidad de unión incrementada a las moléculas



de DQ2 y DQ8 del antígeno leucocitario humano (HLA) que predisponen a la enfermedad, permitiendo así que se lance una fuerte respuesta inmune. (24)

La mayoría de los epítomos reconocidos por los linfocitos en esta enfermedad pertenecen a péptidos que han sido desamidados por la TG2. Además, las células T específicas del gluten hacen de presentadoras de antígeno a las células B específicas de TG2 mediante el reconocimiento vinculado de los complejos TG2-gluten-péptido. (25)

Debido al complejo entramado inmunológico que ocasiona esta enfermedad, es importante destacar que en el paciente con EC se desencadenan procesos relacionados con la inmunidad adaptativa y con la inmunidad innata.

Por un lado, los péptidos inmunogénicos atraviesan el epitelio, sufren una desamidación y son presentados a los linfocitos CD4 de la lámina propia en presencia de moléculas HLA DQ2/DQ8. Esta activación lleva consigo una producción de citoquinas proinflamatorias que producen lesión tisular, a su vez proporcionan señales a las células B para que produzcan anticuerpos frente a la TG2.

Por otro lado, la inmunidad innata, el gluten ejerce un efecto tóxico directo sobre el epitelio (péptidos como el p31-43/49 pertenecientes a  $\alpha$ -gliadinas). Ciertos péptidos generan daño directo sobre el epitelio con mecanismos propios de la inmunidad innata y la síntesis de interleucina IL-15. La consecuencia es una alteración en las uniones intercelulares y con ello un incremento de la permeabilidad intestinal. A su vez la IL-15 genera la proliferación y activación de LIE T-CD8 que producen sustancias citolíticas causando citotoxicidad epitelial y apoptosis enterocítica. (10)

Dejando aparte conceptos bioquímicos, esta enfermedad lleva consigo una serie de síntomas que reducen la calidad del paciente. Los más frecuentes son: pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, pérdida de masa muscular, retraso del crecimiento, alteraciones del carácter (irritabilidad, apatía, introversión, tristeza), dolores abdominales, meteorismo, síndrome de malabsorción, anemia por déficit de hierro resistentes a tratamiento.

Además, origina una serie de síntomas extraintestinales tales como la dermatitis herpetiforme, la ataxia por gluten (abordadas en los siguientes apartados), enfermedad ósea, enfermedades

del hígado, defectos en el esmalte dental, malignidades e.t.c.

La osteopenia, osteoporosis y las fracturas son frecuentes en la enfermedad celiaca no tratada ya que la densidad mineral ósea en estos pacientes está seriamente disminuida debido a la malabsorción de minerales que originan las lesiones intestinales. En un estudio de Kurppa et al. se demuestra como mediante la GFD se mejora la densidad ósea de estos pacientes. (23)

El hígado tampoco está exento de daños en esta enfermedad ya que esta puede presentarse inicialmente como una patología hepática con daño en este órgano de tipo autoinmune y marcadores de daño hepático elevados como la fosfatasa alcalina o la alanina aminotransferasa.

Otros síntomas que se produce en la EC si se ingiere gluten en la primera infancia (durante la fase latente) son defectos permanentes en el esmalte dental de la dentadura permanente.

Actualmente el único tratamiento que consigue buenos resultados es la dieta sin gluten, no obstante, resulta difícil de seguir para los pacientes debido al amplio uso que tiene esta sustancia en la industria alimentaria y la contaminación cruzada. (22)

Una vez comprendida la fisiopatología celiaca, es importante conocer que no se presenta siempre de la misma forma, sino que hay grupos de enfermos con manifestaciones distintas. La celiaquía no tiene grados de gravedad, pero si se divide en ciertos tipo que se describen a continuación:

La EC clásica/sintomática es la más habitual y se diagnostica con relativa facilidad. El individuo tiene una predisposición genética y atrofia vellositaria. Los síntomas varían desde los intestinales hasta los de tipo dermatológico...

Por otro lado, encontramos un tipo de paciente que padece la enfermedad, pero no presenta síntomas o estos son aislados. La presentación se denomina celiaquía asintomática y afecta al 20% de los celiacos. Este tipo es problemático ya que al no cursar con sintomatología la adherencia a la dieta sin gluten es baja y empeora la lesión intestinal.

En tercer lugar, encontramos la celiaquía latente, un grupo difícil de diagnosticar. No presenta síntomas, sus anticuerpos pueden ser positivos o negativos, la genética es compatible con la celiaquía y presentan una biopsia intestinal es normal. Dicho grupo obtendría un resultado negativo en una de las pruebas diagnósticas más importantes, la biopsia intestinal. Esta es una de las causas por la que la celiaquía está tan infradiagnosticada.

Afectando al 2% de los celíacos y siendo la forma más grave de esta enfermedad se encuentra la celiaquía refractaria. El paciente afectado por este tipo se caracteriza por estar diagnosticado de celiaquía y no mejorar con la dieta sin gluten estricta, pudiendo desarrollar otro tipo de enfermedades. Suele darse en afectados mayores de 50 años y presenta dos subtipos:

El tipo I es menos grave. Sin embargo, el tipo II requiere mayor control, tratamiento con corticoides en muchos casos y puede llegar a desarrollar un linfoma.

Finalmente, denominamos celíaco potencial a aquel individuo que cuenta con una prueba genética positiva, pero no presenta sintomatología ni daños en la mucosa intestinal.(26)

## **Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)**

Esta entidad se caracteriza por síntomas intestinales y extraintestinales desarrollados por la ingesta de gluten en pacientes que no padecen EC. En cuanto a su prevalencia, se estima que es hasta 10 veces superior que la EC. (19)

En un estudio sobre 78 pacientes diagnosticados de SGNC se identifican el dolor y la distensión abdominal como síntomas más prevalentes, seguidos de cambios en el patrón intestinal, siendo más común la diarrea que el estreñimiento. Esta entidad también presenta clínica extraintestinal, que principalmente se presenta en forma de falta de concentración, cansancio, eccema, erupciones cutáneas, cefalea, artralgias, mialgias, calambres musculares, depresión y anemia.

Estos pacientes no pueden ser catalogados como celíacos ya que no presentan anticuerpos específicos contra el gluten ni lesiones en el tejido duodenal, no obstante, al igual que un celíaco, responden positivamente a la dieta sin gluten.

Este síndrome subclínico no ha sido aclarado en cuanto a su etimología, ya que en los pacientes que lo padecen no se han encontrado mecanismos alérgicos, alteraciones en la permeabilidad intestinal, ni cambios morfológicos en la mucosa duodenal. Bien es cierto que el gen DQ2 se encuentra ligeramente más presente en estos individuos que en la población general. Actualmente la hipótesis es que, a diferencia de la EC, en la SGNC solo se desarrolla una respuesta inmune innata a péptidos de gliadina que genera un aumento de la expresión de LIEs (linfocitos intraepiteliales) y liberación de citocinas, es decir, no interviene la inmunidad adaptativa. (10)

## **Ataxia del gluten**

“Se entiende por “Ataxia” el trastorno caracterizado por la disminución de la capacidad de coordinar los movimientos, manifestándose como temblor de partes del cuerpo durante la realización de movimientos voluntarios, dificultad para realizar movimientos precisos o dificultad para mantener el equilibrio de la postura corporal.”(27)

La ataxia del gluten (AG) se define como una ataxia esporádica en la que no se cumplen criterios diagnósticos para otro tipo de ataxia y hay marcadores serológicos que indican sensibilidad al gluten en el paciente afectado. Un alto porcentaje de los individuos afectados por la AG no presentan enteropatía, no obstante, la dieta sin gluten (DSG) es positiva para ellos.(28)

Esta enfermedad se asocia a los anticuerpos anti-gliadina y es capaz de generar el daño en el cerebelo causante de la ataxia. Con cierta prevalencia, la ataxia se acompaña de mioclonías y temblor palatal (en el paladar blando). De los afectados por esta enfermedad, menos del 10% refieren síntomas digestivos.

La patogenia de esta enfermedad no se ha comprendido totalmente en la actualidad, sin embargo, parece estar relacionada con los anticuerpos anti-TG (transglutaminasa) ya que se han encontrado depósitos de estos en gran concentración en vasos sanguíneos cerebrales, más acentuadamente en la región cerebelar.

A día de hoy el tratamiento de elección al igual que en el resto de enfermedades relacionadas con el gluten es la dieta sin gluten (DSG).(10)

## **Dermatitis herpetiforme**

La dermatitis herpetiforme se trata de una afección inflamatoria de la piel íntimamente asociada a la sensibilidad al gluten, por mecanismos desconocidos. En el 75% de los afectados se encuentra también enteropatía, aunque asintomática a nivel digestivo en la mayoría de los casos. Hasta un 24% de los pacientes con EC desarrollan este tipo de afección cutánea.

Esta patología cursa con recaídas crónicas en las que se originan erupciones papulovesiculares pruríticas acentuadas en la cara interior del codo, rodilla y antebrazo, además de en nalgas y cuero cabelludo en menor medida. (29)

Una explicación razonable para la patogenia de esta y otras afecciones en pacientes sensibles al

gluten es la permeabilidad intestinal, que permite el paso de moléculas del gluten que ocasionan reacciones inmunitarias capaces de afectar a cualquier tejido u órgano, "que la sensibilidad al gluten se considera principalmente una enfermedad del intestino delgado es un error histórico".

Además de la dermatitis herpetiforme, encontramos múltiples afectaciones cutáneas y mucosas relacionadas con el gluten tales como: dermatitis atópica, urticaria, estomatitis aftosa, alopecia areata y psoriasis entre otras. (30)

## **Alergia al trigo**

La alergia al trigo es una reacción inmunológica adversa contra las proteínas de este cereal. Esta alergia engloba cuatro espectros básicos: la alergia alimentaria clásica, que cursa con síntomas gastrointestinales y cutáneos; la WDEIA (de la que se habla a continuación); el asma ocupacional (asma del panadero); y la urticaria de contacto. La prevalencia de esta afección a nivel global oscila entre el 1-3%.

La patogénesis se centra en la producción de anticuerpos IgE contra todo tipo de proteínas del trigo, a diferencia de la EC, que se centra en ciertas gliadinas.(10)

Las gliadinas  $\omega$ -5 (pobres en azufre) son de particular interés porque han sido identificadas como los componentes principales responsables de desencadenar la anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del trigo (WDEIA) en individuos susceptibles. Esta respuesta alérgica ocurre cuando el trigo se ingiere antes del ejercicio físico y los síntomas son inusualmente agudos para la alergia al trigo y pueden causar la muerte. Varios estudios han demostrado que las gliadinas  $\omega$ -5 son los principales alérgenos en WDEIA (anafilaxia producida por el ejercicio físico dependiente de trigo). (8)

## **CAPÍTULO 4. TRATAMIENTOS PARA LAS ERG**

### **Dieta sin gluten**

Actualmente el tratamiento de elección para las enfermedades relacionadas con el gluten es la abstención total de esta sustancia en la dieta. La dieta libre de gluten es el único método que ha sido globalmente aceptado, aunque hay diversos tratamientos en fases de investigación.

En cuanto a esta dieta, es preciso aclarar que se refiere a la ingesta de unos niveles de la sustancia por debajo de un punto de corte, no a la ausencia total de esta.

Actualmente hay un límite marcado por la OMS y la FAO que estipula la cantidad máxima de prolaminas tóxicas que puede contener un producto para denominarse libre de gluten, es de 20mg/kg o 20ppm (partes por millón). Otro requisito es, obviamente, que no contengan ningún resto de cereales peligrosos para celíacos (trigo, centeno, cebada, avena, kamut y triticale).

En un individuo promedio la ingesta diaria de gluten es de unos 10-20g diarios, sin embargo, en un paciente afectado por EC, 1 gramo diario de esta sustancia es suficiente para causar lesiones severas en la mucosa intestinal. (4)

El gluten es una proteína de bajo valor nutricional ya que es deficitaria en varios aminoácidos esenciales, por ello la exclusión de esta en la dieta no hace que se presenten deficiencias.

En un estudio en pacientes con dieta sin gluten se comprueba que al año de dieta sin gluten hay mejoría en el peso y la talla. Analíticamente, hay mejoría en las cifras de hemoglobina, ferritina, vitamina D y parathormona. (31)

En la mayoría de los pacientes celíacos el seguimiento de la DSG lleva consigo, en pocos meses, una recuperación rápida y completa de la arquitectura y función normal de la mucosa del intestino delgado. Además, conduce a la remisión sintomatológica y a la normalización de las pruebas serológicas. Pero no todo son “pros”, el mantenimiento de una DSG no es sencillo, no sólo por el elevado coste económico que conlleva, sino que existen también situaciones que favorecen su ingesta involuntaria, por ejemplo, la presencia de gluten en una gran cantidad de productos. La elevada presencia de estas proteínas en la industria alimentaria lleva consigo el fenómeno de contaminación cruzada.(10)

En el aspecto económico, los productos libres de gluten son más caros y menos disponibles que los que si contienen esta sustancia. Estos factores disminuyen la adherencia a la DSG (dieta sin

gluten). (32)

Ya que esta patología es provocada por el gluten, que encontramos en ciertos cereales, es tan importante la eliminación de estos en la dieta (trigo, centeno, cebada y avena?) como la sustitución de estos por otros sin esta sustancia.

Actualmente tenemos una amplia gama de opciones, sin embargo, debido a su gran producción y presencia en los productos, además de su valor nutricional, el arroz y el maíz resultan los cereales adecuados.

Debido a su lejanía filogenética, el *oryza* (arroz) perteneciente a la subfamilia *Oryzoideae* y el *zea* (maíz) de la subfamilia *Andropogonoideae* no contienen prolaminas perjudiciales para el paciente con EC. De la misma forma que sobre los cereales sin gluten, a continuación, se expondrá el valor nutricional de estos dos cereales basándose en 100gramos de harina integral de cada uno.

El maíz nos aporta 343kcal de las cuales su mayoría proceden de los glúcidos (66,3g), en segundo lugar, de las proteínas (8,29g) y por último de los lípidos (2,8g). Es destacable que las proteínas de este cereal tienen bajo valor biológico, debido a la pequeña cantidad de lisina y triptófano que contiene. Es pobre en cuanto a minerales como el hierro, el sodio, el fósforo y el zinc, no obstante, presenta grandes cantidades de potasio, selenio y yodo. Además, es muy rico en vitamina A y carotenoides, cualidad única en este cereal.

Por su parte, el arroz nos aporta 350kcal con 74 gramos de glúcidos, 7,25 gramos de proteína y 2,2 gramos de lípidos. Sus proteínas poseen mayor valor biológico que el anterior cereal por sus mayores cantidades de lisina y triptófano, pero mucho menor actividad antioxidante. En contraposición al maíz, el arroz es una buena fuente de magnesio. Como hemos visto, estos dos cereales tienen características complementarias, por lo que deberían incorporarse juntos en una DSG.

Es lógico que los productos sin gluten no tendrán las mismas características que los que no lo contienen ya que se emplean cereales diferentes para su producción, sobre manera las harinas de arroz y de maíz.

La industria alimentaria se ha encargado de conseguir métodos con el objetivo de imitar las propiedades organolépticas de los productos con gluten. Los productos sin gluten son más caros y llevan consigo una serie de aditivos que lejos de mejorar su calidad nutricional la empeoran.

La Universidad Herfordshire se dedicó en un estudio de este año a analizar 1700 productos distintos concluyendo que las propiedades nutricionales de estos productos son peores. Por ejemplo, las cantidades de grasas en panes sin gluten duplican la de panes de trigo, además de una menor proporción de proteínas. A esto debemos de añadirle un precio un 159% mayor. Esto se debe entre otros factores a la adición de azúcares, sal y grasas como el ácido palmítico como potenciadores de sabor.

En un estudio realizado en Chile que evalúa 1562 artículos libres de gluten con respecto a sus equivalentes con gluten se obtuvieron los siguientes resultados:

- Los productos con etiquetado “sin gluten” tienen menor disponibilidad.
- Menos de un tercio de los productos sin gluten cumplen con las recomendaciones nutricionales de FAO/OMS.

Basándose en estas premisas, la mejor medida que se puede tomar es no consumir estos productos o hacerlo en baja cantidad. Una buena forma de consumir productos libres de gluten es ingerir alimentos con el menor procesamiento posible en forma de arroz hervido, mazorcas de maíz, panes elaborados artesanalmente, ya que así evitamos esa grasa y azúcar extra que incorporan una buena parte de los productos comercializados. (33)

## **Tratamientos coadyuvantes**

La sintomatología de la enfermedad celiaca se deriva de una digestión incompleta de las proteínas del gluten, que son muy ricas en residuos de prolina y glutamina. Tras la digestión mediada por las pepsinas y tripsinas, se generan polipéptidos que estimulan la producción de zonulina. Esta sustancia actúa como inhibidor endógeno de las uniones estrechas entre los enterocitos, por lo que con su liberación excesiva se produce afluencia de moléculas de gliadina hacia la lámina propia. Este mecanismo patogénico genera una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas y con inmunidad celular.

Actualmente el único tratamiento efectivo es la dieta libre de gluten, la cual debido a múltiples factores tiene bajas tasas de adhesión. Por esta razón se necesitan tratamientos coadyuvantes.

Una técnica utilizada es el bloqueo de las enzimas que generan en última instancia las moléculas dañinas. Estos catalizadores, concretamente el TGt, produce la desamidación de los péptidos del gluten facilitando así su unión al complejo HLA al penetrar en la lámina propia.



Un ejemplo de este procedimiento es la administración de polifenoles vía oral junto con los alimentos que contienen gluten. Los polifenoles son un grupo de sustancias que se encuentran en las plantas y que contienen varios grupos -fenol por molécula, se ha demostrado que se unen a las proteínas con afinidad variable. La estructura de la proteína determinará el grado de afinidad con el polifenol, en concreto, en proteínas ricas en prolina la afinidad es elevada debido a los enlaces intermoleculares por puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. Estas interacciones modifican la digestibilidad y biodisponibilidad de las proteínas, secuestrándolas e inhibiendo así la función de las proteasas digestivas.

Mediante diversos estudios químicos se ha determinado que un polifenol (denominado EGCG) presente en el té verde (*Camellia sinensis*) actúa como protector de las células intestinales y mitiga una serie de procesos inflamatorios presentes en la enfermedad celiaca. Utilizando el extracto del té verde descafeinado (GTE) se consigue una unión entre este y las gliadinas que provoca una precipitación del complejo y con ello se inhibe la acción de las enzimas digestivas pepsina y tripsina, evitándose así todas sus consecuencias.(34)

Una nueva investigación propone también al palmitato de ascorbilo junto al cloruro de zinc para adición a productos aptos para celíacos. La enfermedad celiaca comienza en el tracto gastrointestinal con una reacción de desamidación mediada por transglutaminasa 2 (TG2) de los péptidos de gluten. La desaminación es secundaria a la transamidación y ocurre cuando las amidas primarias no están presentes. La transamidación, en contraposición con la desamidación, no provoca respuesta inmune. Una vez realizadas las pruebas pertinentes se observó que el palmitato de ascorbilo junto al cloruro de zinc disminuían en un 99% la acción del TG2, mejorando así la seguridad de los productos aptos para celíacos. (35)

Así como el bloqueo de enzimas, también se ha propuesto el bloqueo de las propias moléculas de gluten con el uso de copolímeros, es decir, utilizar agentes quelantes de gluten.

Los estudios al respecto se han dirigido hacia moléculas de  $\alpha$ -gliadina por ser uno de los péptidos más dañinos. BioLineRx, una empresa farmacéutica, ya ha desarrollado un principio activo compuesto de sodio estireno sulfonato y 2-hidroximetil metacrilato denominado BL-7010. Sus ensayos clínicos han demostrado seguridad y buena tolerancia del polímero, reduciendo la toxicidad del gluten.

La permeabilidad intestinal se ve incrementada en individuos con EC, esto se debe a la sobreproducción de zonulina en presencia de péptidos de gluten. Por ello, una disminución de la acción de esta molécula mejoraría la sintomatología y las lesiones intestinales.

Con este fin se ha desarrollado un fármaco, el larazotida acetato (AT-1001, un péptido sintético

de 8 aminoácidos) que bloquea los receptores de zonulina y promueve el ensamblaje de las uniones estrechas intestinales (tight junction) reorganizando los filamentos de actina y evitando así que el gluten alcance la submucosa intestinal. Desde el año 2007 se han completado varios ensayos clínicos en los que se demuestra su seguridad y la mejora de la sintomatología. Se ha comprobado también que evita los aumentos bruscos de los anticuerpos anti-TGt.

Por otro lado, al conocer que la intolerancia al gluten es la causa del desarrollo de las enfermedades comentadas en el apartado “ERG”, cabe pensar que, si estas moléculas fuesen toleradas, los daños asociados a su ingesta desaparecerían. Esta ha sido la base para la investigación y producción de tratamientos centrados en la inmunización, utilizando péptidos antigénicos con capacidad de generar linfocitos T reguladores. Estos linfocitos son las principales células homeostáticas del sistema inmune, con capacidad de controlar la inflamación y la liberación de interferones.

Una empresa llamada “InmmuSant” se ha basado en esta terapia para la producción de una vacuna, “Nex Vax2”, teóricamente capaz de inducir tolerancia al gluten en pacientes con EC. Se han realizado ensayos en animales con resultados satisfactorios a corto plazo, pero quedan aún cuestiones que investigar como su seguridad a largo plazo o su efectividad en humanos. (9)

Otro tratamiento coadyuvante para la intolerancia al gluten sería el basado en la ingesta de las cepas bacterianas que se ha demostrado tienen actividad glutenásica en el intestino humano ya comentado en el apartado “Microbiota y gluten”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lister DL, Jones H, Oliveira HR, Petrie CA, Liu X, Cockram J, et al. Barley heads east: Genetic analyses reveal routes of spread through diverse Eurasian landscapes. Sun G, editor. PLoS One. 2018 Jul 18;13(7)
2. Coletto Martínez JM, Bartolomé T, Rocío G, Otero V. 4. HISTORIAS DE PLANTAS (III): LA HISTORIA DEL CENTENO
3. Singh R, De S, Belkheir A. *Avena sativa* (Oat), A Potential Nutraceutical and Therapeutic Agent: An Overview. Crit Rev Food Sci Nutr;53(2):126–44.
4. PARADA A, ARAYA M. El gluten: Su historia y efectos en la enfermedad celíaca. Rev Med Chil. 2010 Oct;138(10):1319–25.
5. Ramos Gamiño Félix. Los cereales que alimentan el mundo. 2013
6. FACE | Federación de Asociaciones de Celíacos de España
7. Cebolla Á, Moreno M, Coto L, Sousa C, Cebolla Á, Moreno M de L, et al. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. Nutrients. 2018 Dec 5;10(12):1927.
8. Wan Y, Gritsch CS, Hawkesford MJ, Shewry PR. Effects of nitrogen nutrition on the synthesis and deposition of the  $\omega$ -gliadins of wheat. Ann Bot . 2014 Mar
9. FRANCISCO JAVIER CASQUEIRO BLANCO el D SANTIAGO ED, Francisco Javier Casqueiro Blanco Fdo D, Santiago Vivas Alegre D. Los directores de la Tesis Doctoral
10. Rodrigo Sáez L, Salvador Peña A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. OmniaScience; 2013
11. Ellis HJ, Ciclitira PJ. Should coeliac sufferers be allowed their oats?
12. Perez-Gregorio MR, Días R, Mateus N, de Freitas V. Identification and characterization of proteolytically resistant gluten-derived peptides. Food Funct 2018 Mar 21;9(3):1726–35.
13. Grainger J, Daw R, Wemyss K. Systemic instruction of cell-mediated immunity by the intestinal microbiome. F1000Research. 2018 Dec 7;7:1910.
14. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Barger K, Fu X, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. Am J Clin Nutr. 2017 Oct;106(4):1052–61.
15. Gutiérrez S, Pérez-Andrés J, Martínez-Blanco H, Ferrero MA, Vaquero L, Vivas S, et al. The human digestive tract has proteases capable of gluten hydrolysis. Mol Metab. 2017 Jul 1;6(7):693–702.
16. Caminero A, Herrán AR, Nistal E, Pérez-Andrés J, Vaquero L, Vivas S, et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. FEMS Microbiol Ecol. 2014 May;88(2):309–19.
17. Cristofori F, Indrio F, Miniello V, De Angelis M, Francavilla R, Cristofori F, et al. Probiotics in Celiac Disease. Nutrients. 2018 Nov 23;10(12):1824.
18. Guarner Coordinador F, Ellen Sanders M, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Probióticos y prebióticos .
19. 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 Jun 1;37(6):362–71.

20. FACE | Federación de Asociaciones de Celíacos de España..
21. Pietz G, De R, Hedberg M, Sjöberg V, Sandström O, Hernell O, et al. Immunopathology of childhood celiac disease—Key role of intestinal epithelial cells. Sestak K, editor. PLoS One. 2017 Sep 21;12(9):e0185025.
22. Fundación Enfermería en Castilla y León. EPL. Revista Enfermería CyL. Vol. 9, RevistaEnfermeríaCyL. Fundación Enfermería en Castilla y León; 2017. 46–53 p.
23. Popp A, Mäki M, Popp A, Mäki M. Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease—Celiac Trait. *Nutrients*. 2019 Feb 1;11(2):320.
24. Rauhavirta T, Hietikko M, Salmi T, Lindfors K. Transglutaminase 2 and Transglutaminase 2 Autoantibodies in Celiac Disease: a Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun 4;
25. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol*. 2002 Sep 1;2(9):647–55.
26. Instituto Superior de Ciencias Médicas (Villa Clara C, Pérez FS. Revista Medicentro electrónica.. Vol. 6, Medicentro Electrónica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de VC; 1997.
27. Qué es la ataxia - Federación de Ataxias de España.
28. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sanders D, Zis P, Croall I, Shanmugarajah P, et al. The Significance of Low Titre Antigliadin Antibodies in the Diagnosis of Gluten Ataxia. *Nutrients*. 2018 Oct 5;10(10):1444.
29. Jakes AD, Bradley S, Donlevy L. Dermatitis herpetiformis. *BMJ*. 2014 Apr 16;348:g2557.
30. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018 Jun 21;10(7):800.
31. Salazar Quero JC, Espín Jaime B, Rodríguez Martínez A, Argüelles Martín F, García Jiménez R, Rubio Murillo M, et al. Valoración nutricional de la dieta sin gluten. ¿Es la dieta sin gluten deficitaria en algún nutriente? *An Pediatr*. 2015 Jul 1;83(1):33–9.
32. Lee A, Wolf R, Lebwohl B, Ciaccio E, Green P, Lee AR, et al. Persistent Economic Burden of the Gluten Free Diet. *Nutrients*. 2019 Feb 14;11(2):399.
33. Estévez V, Araya M. LA DIETA SIN GLUTEN Y LOS ALIMENTOS LIBRES DE GLUTEN. *Rev Chil Nutr*. 2016 Dec;43(4):14–14.
34. Van Buiten CB, Lambert JD, Elias RJ. Green Tea Polyphenols Mitigate Gliadin-Mediated Inflammation and Permeability in Vitro. *Mol Nutr Food Res* . 2018 Jun 1;62(12):1700879.
35. Engstrom N, Saenz-Méndez P, Scheers J, Scheers N. Towards Celiac-safe foods: Decreasing the affinity of transglutaminase 2 for gliadin by addition of ascorbyl palmitate and ZnCl<sub>2</sub> as detoxifiers. *Sci Rep*. 2017 Dec 6;7(1):77.

## **Anexo II: AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”