



Sensibilidad al gluten no celíaca: realidad o ficción

PROF. ISABEL POLANCO ALLUE^a Y EVA MARTINEZ-OJINAGA NODAL^b

^aUniversidad Autónoma. Fundación Carlos Vázquez. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

isabel.polanco@salud.madrid.org; eva.martinezojinaga@salud.madrid.org

Puntos clave

● A diferencia de la enfermedad celíaca (EC), la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) no se asocia a mayor incidencia de enfermedades autoinmunes.

● La serología clásica de EC debe ser normal: anticuerpos antiendomiosio de clase IgA (EMA IgA), ATG IgA, péptidos deamidados de la gliadina de clase IgG (PDG IgG), pudiendo ser positivos, de modo inespecífico, los AGA sobre todo de clase IgG.

● Es criterio indispensable una biopsia intestinal sin atrofia (Marsh 0 o 1). Puede existir un número intermedio (siempre < 50 enterocitos) de LIES CD3+ con patrón TCR $\gamma\delta$ normal.

● Los estudios de alergia inmediata (IgE específica y pruebas cutáneas a gluten y trigo) deben ser negativos.

● Puesto que los síntomas también pueden desencadenarse por otras proteínas y carbohidratos contenidos en el trigo, diferentes del gluten, el diagnóstico definitivo solo se puede realizar después de un periodo de provocación con gluten de al menos 3 semanas de duración.

● De confirmarse el diagnóstico, estos pacientes deberían seguir una dieta estricta exenta en gluten. No se conoce si existe una cantidad mínima tolerable ni tampoco si es una entidad de carácter transitorio o permanente.

Introducción

Es posible que el aumento en el consumo de la dieta mediterránea en todo el mundo, que incluye una amplia variedad de alimentos que contienen gluten, haya contribuido a un incremento alarmante en la incidencia de las enfermedades con él relacionadas^{1,2}. El gluten es el principal complejo proteico del trigo, la cebada, el centeno y la avena, cuyo componente mayoritario son las gliadinas, un grupo de proteínas ricas en prolina y glutamina resistentes a la digestión en el tracto gastrointestinal.

Se ha relacionado una amplia serie de patologías con el consumo de gluten, tales como la enfermedad celíaca (EC), la alergia al gluten, la dermatitis herpetiforme, la ataxia por gluten y la neuropatía periférica³⁻⁵.

En los últimos años, ha mejorado la definición de la EC, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas diagnósticas más precisas. Su prevalencia se estima entre el 0,3 y el 1,2%, y se postula que, por cada persona diagnosticada, otras 5 o 6 no han sido aún identificadas⁶. Sin embargo, aún quedan puntos por aclarar, cuyo esclarecimiento permitirá mejorar los algoritmos diagnósticos para identificar a estos pacientes.

Cada vez hay más evidencias indicativas de la existencia de una nueva entidad: la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC). Este concepto engloba a pacientes que no cumplen criterios de EC, pero que experimentan sintomatología intestinal o extraintestinal cuando consumen gluten. A diferencia de los celíacos, estos pacientes no suelen presentar autoanticuerpos característicos de la EC, ni tampoco enteropatía.

El espectro clínico y diagnóstico de la sensibilidad al gluten no celíaca

La SGNC también se ha denominado intolerancia al gluten no celíaca, si bien, actualmente, no se recomienda este término⁴. Se caracteriza por sintomatología, tanto intestinal como extraintestinal, que se inicia precozmente tras la ingesta de gluten (horas o días) y que desaparece también rápidamente con el mantenimiento de una dieta estricta sin gluten^{7,8}. A diferencia de los celíacos, estos pacientes no suelen presentar elevación de autoanticuerpos específicos de EC ni tampoco enteropatía.

Al reintroducir el gluten, se produce una rápida recaída. La clínica gastroenterológica, más habitual que la sistémica, es similar a la del síndrome de intestino irritable (SII)^{9,10}.

Durante muchos años, estos pacientes han sido incorrectamente diagnosticados de SII, depresión o fibromialgia, manteniéndolos en dieta con gluten y, en algunas ocasiones, siendo remitidos a psiquiatría.

En un estudio retrospectivo de 78 pacientes diagnosticados de SGNC¹¹, predominaban como síntomas intestinales el dolor y la distensión abdominal, seguidos de alteraciones en el hábito intestinal (más habitual diarrea que estreñimiento). En cuanto a la clínica extraintestinal, describieron, por orden de frecuencia, falta de concentración, cansancio, eccema y erupción cutánea, cefalea, artralgias y mialgias, calambres musculares, depresión y anemia. Datos similares han publicado Carroccio et al¹² al revisar el cuadro clínico de

Lectura rápida



Cada vez existe más evidencia de que el gluten no solo es el causante de la enfermedad celiaca (EC), sino que hay una serie de entidades relacionadas con su nocividad, tales como la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme, la alergia al trigo y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC).

La SGNC se caracteriza por un conjunto de síntomas digestivos y extraintestinales relacionados con la ingestión de gluten en personas en las que previamente se ha descartado la EC y la alergia al trigo.

Los síntomas, en muchas ocasiones, son superponibles a los del síndrome de intestino irritable (SII): dolor y distensión abdominal, y alteraciones en el hábito intestinal (diarrea más que estreñimiento). Estos síntomas se desencadenan precozmente tras la ingesta de gluten, desaparecen tras su retirada y recaen rápidamente al reintroducirlo (en horas o días).

Los síntomas extraintestinales incluyen falta de concentración, cansancio, eccema, cefalea, artralgias y mialgias, calambres musculares, depresión y anemia. También se ha relacionado, sin base científica, con varios trastornos neurológicos (déficit de atención, esquizofrenia, autismo).



276 pacientes con SGNC. En un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyó a 34 pacientes con SII¹³, con EC descartada y con sintomatología controlada con dieta sin gluten, se comprobó que al reintroducir el gluten reaparecían los síntomas intestinales y el cansancio con mayor frecuencia que en el grupo control (el 68 y el 40%, respectivamente). Otra clínica extraintestinal descrita en la literatura incluye enfermedades neurológicas, como déficit de atención e hiperactividad, problemas del sueño y ataxia cerebelosa¹⁴, enfermedades psiquiátricas como autismo y esquizofrenia^{7,15,16}, problemas musculares¹⁷ y enfermedades autoinmunes como la psoriasis¹⁸. Queda aún por establecer si existen complicaciones de la SGNC, como el linfoma intestinal u otras neoplasias gastrointestinales¹⁹.

Se estima que la prevalencia de la SGNC es mayor que la de la EC, con una relación aproximada de 6 o 7 pacientes con SGNC por cada celiaco^{3,8}. Por tanto, se postula que las alergias al trigo, la EC y la SGNC combinadas podrían afectar a un 10% de la población general^{6,19}. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, parece más frecuente en adultos que en niños, con una mediana de edad de inicio de 40 años (intervalo de 17 a 63). En niños hay poca evidencia, con estudios con pocos pacientes²⁰.

Es más prevalente en mujeres que en hombres, con una ratio hombre:mujer de 1:2,5^{10,11}. Es más frecuente en familiares de primer grado de pacientes celiacos, ya que, según los resultados del estudio retrospectivo de Volta et al¹¹, un 12,8% de los pacientes con SGNC eran familiares en primer grado de pacientes celiacos. Recientes estudios^{21,22} plantean la hipótesis de que la instilación local de gluten en el recto podría ser útil en el diagnóstico precoz de la SGNC en familiares de primer grado de pacientes celiacos. Troncone et al²¹ demostraron que, mediante esta técnica, aproximadamente la mitad de hermanos de pacientes celiacos, en los que previamente se había excluido la EC, presentaban cambios epiteliales y un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (LIE). Esta respuesta rectal era independiente de la presencia de HLA-DQ2, indicando que puede existir una respuesta al gluten distinta de la característica de la EC.

Al contrario que en la EC, la SGNC no se asocia a fenómenos autoinmunes con mayor frecuencia que la población general⁹. En el estudio de Sapone et al²³, sobre 78 pacientes con SGNC, ninguno tenía diabetes mellitus tipo 1 y solo uno tiroiditis autoinmune, comparado con el 5 y el 19%, respectivamente, de 80 pacientes celiacos.

Se ha propuesto una serie de criterios diagnósticos para definir la SGNC^{5,10,24} (tabla 1):

- La ingesta de gluten produce rápidamente síntomas intestinales y extraintestinales.
- Esta clínica desaparece precozmente tras la exclusión del gluten de la dieta y reaparece rápidamente tras su reintroducción.
- Se ha descartado alergia de tipo inmediato al trigo y al gluten (inmunoglobulina [Ig] E [IgE] específica normal y pruebas cutáneas negativas frente a gluten y trigo) y EC (serología negativa: anticuerpos antiendomiso IgA, antitransglutaminasa IgA y antipeptidos deamidados de gliadina IgG).
- Pueden ser positivos los anticuerpos anti-gliadina, sobre todo IgG (son positivos en un 50% de los pacientes).
- Histopatología: mucosa intestinal normal o leve incremento en el número de linfocitos intraepiteliales.
- Pueden ser positivos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 (son positivos en el 40% de los pacientes).

El patrón oro para el diagnóstico de la SGNC sería la provocación en doble ciego controlada con placebo, ya que la retirada del gluten de la dieta podría producir un efecto placebo que explicase la mejoría o desaparición de los síntomas. Biesiekierski et al^{13,25} la realizaron mediante la distribución aleatoria de los pacientes, bien con gluten (pan y magdalenas que contenían 16 g de gluten) o bien con placebo (los mismos alimentos, indistinguibles a la vista y al gusto, sin gluten). Carroccio et al¹² llevaron a cabo la provocación mediante cápsulas que contenían xilosa o trigo, mediante un ensayo cruzado.

En los pacientes con SGNC se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos anti-gliadina (40-50%), sobre todo de clase IgG y solo ocasionalmente de la clase IgA^{3,8,10-12}. Esta prevalencia, aunque menor que en la EC (80-90%), es mayor que en la población sana (2-8%) y que en otras entidades, como el SII (20%) o hepatitis autoinmune (21,5%). Los títulos de estos autoanticuerpos son generalmente más altos que los de pacientes celiacos¹¹. La presencia de anticuerpos antigliadina en ausencia de anticuerpos antitransglutaminasa (ATG) podría explicarse si el lugar de inmunización es extraintestinal o bien por la ausencia de activación de la transglutaminasa². Al contrario que en la EC, donde estos anticuerpos se mantienen positivos en la mitad de los pacientes tras la retirada del gluten, en la SGNC suelen negativizarse tras 6 meses de dieta de exclusión^{10,26}.

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico de sensibilidad al gluten no celíaca

Clinica	Digestiva y extraintestinal	
	Desaparece precozmente tras la exclusión y reaparece rápidamente tras reintroducción	
Pruebas	Exclusión de alergia a trigo	IgE específica a gluten y trigo negativa
	Exclusión de enfermedad celíaca	EMA IgA, ATGt IgA y PDG IgG negativos
	AGA IgG e IgA pueden ser positivos	
	Biopsia intestinal normal o leve incremento en el número de linfocitos intraepiteliales	
	HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 pueden ser positivos (son positivos en el 40% de los pacientes)	
Indispensable	Provocación ciega con gluten	

AGA: anticuerpos antigliadina nativa; ATGt: anticuerpos antitransglutaminasa de clase IgA; EMA: anticuerpos antiendomiso de clase IgA; PDG IgG: péptidos deamidados de la gliadina de clase IgG.

En los pacientes con sospecha de SGNC se debe realizar una biopsia intestinal mientras se está consumiendo dieta con gluten, para descartar EC. Un 60% de los pacientes con SGNC tienen una mucosa normal (< 25% de linfocitos intraepiteliales, grado 0 de la clasificación modificada de Marsh-Oberhuber). El 40% restante tienen un leve aumento de los linfocitos intraepiteliales hasta en un 40% (grado 1)^{3,10,11,23}. La lesión intestinal grado 1 ha sido considerada clásicamente de baja especificidad para la EC, ya que es frecuente también en infecciones intestinales, intolerancia a la lactosa, inmunodeficiencia variable común, etc. Sin embargo, el reciente consenso de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica²⁷ ya reconoce la lesión de grado 1 de Marsh dentro del espectro de la enteropatía por gluten. Por ello, en estos casos, es importante hacer un adecuado diagnóstico diferencial entre EC y SGNC. Se deberían determinar los niveles de receptor de células T $\gamma\delta$ en los linfocitos intraepiteliales, ya que están aumentados en la EC pero no en la SGNC^{10,11}. Además, la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tisular de clase IgA en la mucosa intestinal indicaría una EC potencial más que una SGNC¹⁰. Los genotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 son positivos en el 40% de los pacientes, como se ha expuesto con anterioridad^{3,11,23}. Esta prevalencia es comparable con la de la población general (aproximadamente 30%) y mucho menor que la de la EC (99%)¹⁰. Por tanto, no parece que la SGNC esté relacionada genéticamente, aunque no se puede descartar que los pacientes con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 que no tienen en la actualidad

sintomatología relacionada con el gluten, no desarrollen EC o SGNC en el futuro¹⁰.

De la patogénesis al tratamiento de la sensibilidad al gluten no celíaca

Los mecanismos moleculares de la SGNC no son bien conocidos, aunque publicaciones recientes indican el papel de la inmunidad innata como una de sus principales causas^{8,11,23}, a diferencia de la EC, donde intervienen tanto la inmunidad innata como la adquirida. La gliadina se digiere solo parcialmente en el tracto gastrointestinal, produciendo péptidos resistentes a la digestión. Estos péptidos son capaces de atravesar la barrera epitelial intestinal si la permeabilidad intestinal está aumentada²⁸. De este modo, se puede desarrollar una respuesta inmune frente a antígenos ambientales que tienen reacción cruzada con antígenos del huésped, siendo este el inicio de la EC^{29,30}. Sin embargo, Sapone et al^{5,23} han demostrado en pacientes con SGNC una permeabilidad intestinal normal, al encontrar niveles más altos de claudina-4 en las biopsias de pacientes con SGNC que en las de celíacos y una ratio urinaria lactulosa/manitol elevada en pacientes celíacos y no en aquellos con SGNC en el test de lactulosa-manitol. Datos similares describen Biesiekierski et al¹³ en un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes diagnosticados de SII con EC descartada y controlados sintomáticamente con dieta sin gluten. En este estudio,

Lectura rápida



Se estima que su prevalencia es mayor que la de la EC, con una relación aproximada de 6 o 7 pacientes con SGNC por cada celíaco, y más prevalente en mujeres, si bien los datos no son concluyentes, principalmente porque muchos pacientes se autodiagnostican y siguen una dieta exenta en gluten sin consejo médico previo. Parece más frecuente en adultos que en niños, con una media de edad de inicio de 40 años.

De acuerdo con la evidencia existente, se ha propuesto un conjunto de criterios clínicos y analíticos, para facilitar y orientar el diagnóstico. No existe asociación con mayor frecuencia de fenómenos autoinmunes.

La serología para EC debe ser normal (ATG, EMA y PDG) y no debe existir alteración en la biopsia intestinal. Pueden ser positivos los AGA, sobre todo IgG a títulos altos. Al contrario que en la EC, donde los autoanticuerpos se mantienen positivos en la mitad de los pacientes tras la retirada del gluten, en la SGNC suelen negativizarse tras 6 meses de dieta de exclusión.

El HLA DQ2/DQ8 puede estar presente hasta en el 50% de los casos publicados.



Lectura rápida



El patrón oro para el diagnóstico de la SGNC sería la provocación en doble ciego controlada con placebo, ya que la retirada del gluten de la dieta podría producir un efecto placebo que explicase la mejoría o desaparición de los síntomas.

En la patogenia se ha comprobado que intervienen mecanismos propios de la inmunidad innata (LIES α y β , expresión de TLR-2 e IL-15), sin ningún marcador de respuesta inmunitaria adaptativa (IL-6, IL-21 e interferón-gamma) a diferencia de la EC, donde intervienen tanto la inmunidad innata como la adquirida.

No hay evidencia de que los síntomas también se puedan desencadenar por otras proteínas del trigo distintas del gluten, ni tampoco el papel que desempeñan los carbohidratos de cadena corta (FODMAPS).

Los pacientes con SGNC confirmada deberían realizar una dieta sin gluten. No hay evidencia científica consistente sobre si hay una mínima cantidad de gluten que estos pacientes pueden tolerar o si, por el contrario, la dieta debe ser estricta. Tampoco está claro si la SGNC es una condición permanente o transitoria, por lo que se podría aconsejar la reintroducción del gluten tras uno o 2 años de exclusión.



no se objetivaron diferencias en el test de absorción dual de azúcares, un marcador sensible de lesión intestinal, entre el grupo placebo y el grupo al que se reintrodujo el gluten.

Sapone et al^{5,23} han descrito en pacientes con SGNC, comparados con pacientes celíacos, una expresión normal de claudina-1 y ZO-1 y niveles más altos del receptor *toll-like 2* y del número de linfocitos intraepiteliales de las clases α y β , sin aumento en la expresión de genes relacionados con la inmunidad adaptativa en la mucosa intestinal, como interleucina (IL) 6, IL-21 e interferón-gamma. Asimismo, Fabris et al^{31,32} han demostrado niveles mayores del estimulador de linfocitos B, un marcador sobreexpresado en enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas, en pacientes celíacos comparados con pacientes con SGNC, en los que eran similares a controles sanos. Estos cambios podrían indicar un importante papel de la inmunidad innata en la SGNC, sin que esté incluida la inmunidad adaptativa.

Por último, nuevos anticuerpos están siendo descubiertos en pacientes con SGNC y clínica neurológica. Estos incluyen anticuerpos anti-células de Purkinje (en pacientes con ataxia principalmente), anti-GAD, anti-gangliósido y antitransglutaminasa neuronal (TG6)¹⁶. Así mismo, se piensa que en los pacientes con SGNC los anticuerpos anti-gliadina podrían afectar negativamente a la actividad de la sinapsina I, interfiriendo en la normal liberación de los neurotransmisores y dando lugar a déficits neurológicos¹⁶.

Según todo lo anterior, al igual que los pacientes celíacos, aquellos con SGNC deberían cambiar sus hábitos alimenticios y realizar una dieta sin gluten. No hay evidencia científica consistente sobre si hay una mínima cantidad de gluten que estos pacientes pueden tolerar o si, por el contrario, la dieta debe ser estricta. Tampoco está claro si la SGNC es una condición permanente o transitoria, por lo que se podría aconsejar la reintroducción del gluten tras uno o 2 años de exclusión³.

Conclusiones

Cada vez existe más evidencia de que el gluten no solo es el causante de la EC, sino que hay una serie de entidades relacionadas con su nocividad, tales como la ataxia por gluten, la dermatitis herpetiforme, la alergia al trigo^{33,34} y la SGNC. Sin embargo, la alta prevalencia y la amplia variedad de patología asociada al gluten llevan a cuestionarse si es este el único causante o si hay también otros agentes nocivos en los cereales. En tal sentido, se ha des-

critado que los fructanos, carbohidratos que se encuentran en el trigo y que son pobremente absorbidos (descritos en la literatura como FODMAPS), también pueden inducir sintomatología similar a la del SII³⁵⁻³⁷.

En cuanto a la SGNC, son muchas las cuestiones aún por resolver. No hay evidencia suficiente sobre su prevalencia, ni siquiera de su existencia real. De hecho, la sintomatología de cansancio y falta de concentración, descrita en diversos estudios, podría implicar a un gran porcentaje de la población y también a diferentes patologías digestivas y extradigestivas. Solamente cuando se entienda completamente este síndrome, se podrá definir su prevalencia. Para ello, se necesitan más y mejores evidencias sobre su mecanismo de producción. Probablemente, una vez que se conozcan adecuadamente, se obtendrán métodos diagnósticos fiables.

Se debe, por tanto, hacer estudios dirigidos a identificar biomarcadores sensibles y específicos, así como a profundizar en la caracterización de las lesiones histológicas.

Sea como sea, la SGNC es un tema atractivo que conviene conocer y estudiar mejor, antes de dar mensajes contradictorios y de establecer dietas injustificadas.

Una reflexión final

El proceso de culpabilidad del gluten ha avanzado en paralelo a otro fenómeno muy extendido: la moda de las pruebas de intolerancia alimentaria, que carecen de utilidad y de base científica alguna. Son pruebas que detectan, supuestamente, qué alimentos no son bien digeridos por una persona y, también supuestamente, pueden causar síntomas como obesidad, dolores de cabeza, ansiedad, problemas respiratorios, fatiga y hasta depresión. Las hay que analizan la sangre, otras el ADN, otras el iris de ojo y otras funcionan por biorresonancia.

Su precio varía entre 100 y 300 euros, y se ofrecen en clínicas de estética, centros de adelgazamiento, parafarmacias y, sobre todo, en páginas web y portales de compras colectivas. La leyenda de que el gluten puede ser malo para cualquier persona se ha extendido y basta con pasearse por los supermercados para comprobar su expansión. Los productos sin gluten ya no se agrupaban en zonas específicas o tiendas especializadas, sino que se mezclan en las estanterías con el resto de las ofertas. Esta expansión responde, por un lado, a una necesidad real de la población celíaca, que siempre ha reclamado más oferta y más información en las etiquetas. Por otro lado, a

una nueva demanda de personas que no son celíacas pero que prefieren comer sin gluten. La misión del personal sanitario es insistir en el riesgo que para la salud conlleva el improvisar dietas de exclusión, sin un diagnóstico correcto y en todo caso, sin la supervisión de un experto en nutrición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Catassi C. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42:530-8.
2. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011;269:583-90.
3. Bizarro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2012;42:279-87.
4. ● Ludvigsson J, Leffler DA, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. ●● Sapone A, Bai J, Ciacci 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.
6. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:687-91.
7. Verdu EF, Armstrong D, Murrall JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the «no man's land» of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1587-1594.
8. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;152:75-80.
9. ● Catassi C, Bai JC, Bonez B, Bouma G, Calabró A, Carroccio A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Review. Nutrients.* 2013;5:3839-53.
10. ● Volta U, de Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:295-9.
11. ●● Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:680-5.
12. ●● Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavatio F, et al. Non celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1898-906.
13. ●● Biesiekierski JR, Sci BA, Newham ED, Irving P, Barrett J, Haines M, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:508-14.
14. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses.* 2009;73:438-40.
15. Dikerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, et al. Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multipisode schizophrenic. *Biol Psychiatry.* 2010;68:100-4.
16. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83:91-102.
17. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünwald RA, Jarrat JA, Kandler RH, Rao DG, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve.* 2007;35:443-50.
18. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* 2000;142:44-51.
19. Anderson LA, McMillan S, Watson RG. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or «gluten sensitivity». *World J Gastroenterol.* 2007;13:146-51.
20. ●● Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children review. *J Pediatr.* 2014;164:463-7.
21. Troncone R, Greco L, Mayer M, Mazzarella G, Maiuri L, Congia M, et al. In siblings of celiac children, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA. *Gastroenterol.* 1996;111:318-24.
22. Dezi R, Niveloni S, Sugai E, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Gluten sensitivity in the rectal mucosa of first degree relatives of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1326-30.
23. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, de Rosa M, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23.
24. Lundin K, Alaedini A. Non celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2012;22:723-34.
25. Newham ED. Does gluten cause gastrointestinal symptoms in subjects without coeliac disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:132-4.
26. Volta U, Corazza GR, Frisoni M, Valentini RA, Molinaro N, Bianchi FB, et al. IgA anti-gliadin antibodies and persistence of jejunal lesions in adult coeliac disease. *Digestion.* 1990;47:111-4.
27. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.
28. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity. Celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1165:195-205.
29. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91:151-75.
30. Schumann M, Günzel D, Buergel N, Richter JF, Troeger H, May C, et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut.* 2012;62:220-8.
31. Fabris M, Visentini D, da Re V, Picierno A, Maieron R, Cannizzaro R, et al. Elevated B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:1434-9.
32. Fabris M, de Vita S, Visentini D, Fabro C, Picierno A, Lerussi A, et al. B-Lymphocyte stimulator and a proliferation-inducing ligand serum levels in IgA-deficient patients with and without celiac disease. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:268-73.
33. Carroccio A, Mansueto P, D'Alcamo A, Iacono G. Non-celiac wheat sensitivity as an allergic condition: personal experience and narrative review. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1805-6.
34. Inomata N. Wheat allergy. *Review. Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9:238-43.
35. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JC, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765-71.
36. ●● Biesiekierski JR, Peters SL, Newham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-8.
37. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *Review. J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1366-73.

Bibliografía recomendada

Catassi C, Bai JC, Bonez B, Bouma G, Calabró A, Carroccio A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Review. Nutrients.* 2013;5:3839-53.

Excelente revisión de la epidemiología, etiopatogenia, clínica y diagnóstico.

Biesiekierski JR, Peters SL, Newham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity following dietary reduction of low-fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145:320-8.

Segundo ensayo controlado doble ciego de los autores, en pacientes con síndrome de intestino irritable autodiagnosticados de sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC).

Tavakkoli A, Lewis SK, Tennyson CA, Lebowitz B, Green PH. Characteristics of patients who avoid wheat and/or gluten in the absence of celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1255-61.

Estudio transversal que analiza datos epidemiológicos y analíticos entre pacientes que siguen una dieta exenta porque voluntariamente rechazan tomar gluten, pacientes celíacos, y un grupo control.

Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavatio F, et al. Non celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1898-906.

El estudio más amplio en cuanto al número de pacientes en los que revisa las características clínicas de 276 pacientes diagnosticados de SGNC con una presentación que simula un SII y realiza provocación doble ciego con cápsulas que contienen xilosa o trigo.