



## Revisión

# ¿Es el gluten el gran agente etiopatogénico de enfermedad en el siglo XXI?

Ismael San Mauro Martín<sup>1,2</sup>, Elena Garicano Vilar<sup>1</sup>, Luis Collado Yurrutia<sup>2</sup> y María José Ciudad Cabañas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centros de Investigación en Nutrición y Salud. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. España.

### Resumen

**Introducción:** El gluten es una glucoproteína presente en algunos cereales. La incidencia de trastornos relacionados con el gluten está aumentando.

**Objetivos:** Revisar la literatura científica sobre la patogenia de diferentes enfermedades y la posible relación de éstas con la ingesta de gluten, en pacientes no celíacos, no sensibles al gluten y sin alergia al trigo.

**Métodos:** Búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas.

**Resultados:** Se obtuvo información/resultados de las siguientes enfermedades: ataxia por gluten, esclerosis múltiple, trastorno del espectro autista, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos depresivos, cefaleas, síndrome del intestino irritable, fibromialgia, dermatitis herpetiforme y epilepsia, en los que se hacía referencia a una determinación de antigliadina, o bien a la aplicación de un tratamiento con/sin gluten y se evaluaba la eficacia de la intervención.

**Conclusión:** La ingesta de gluten parece estar relacionada con algunas enfermedades, incluso excluyendo a los pacientes que padezcan celiaquía, sensibilidad al gluten o alergia al trigo. Las sospechas, en dichas enfermedades, sobre el beneficio, como tratamiento complementario, de una dieta sin gluten, se han confirmado con ensayos semi-clínicos y cohortes, ya sea actuando sobre la patogenia, o como medida de mejora de la sintomatología. Son necesarios más estudios para confirmar una causa-efecto del gluten sobre estas patologías.

(Nutr Hosp. 2014;30:1203-1210)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7866

Palabras clave: *Gluten. Gliadina. Glucoproteínas. Glutenina. Intolerancia.*

**Correspondencia:** Ismael San Mauro Martín.  
Centros de Investigación en Nutrición y Salud (Grupo CINUSA).  
c/Artistas 39, 2-5.  
28020. Madrid (Spain).  
E-mail: research@grupocinusa.com

Recibido: 1-VIII-2014.

Aceptado: 17-VIII-2014.

### IS GLUTEN THE GREAT ETIOPATHOGENIC AGENT OF DISEASE IN THE XXI CENTURY?

#### Abstract

**Introduction:** Gluten is a glycoprotein present in some cereals. The incidence of disorders related to gluten, including the EC, is increasing, even pathologies far from an etiology or treatment with GFD.

**Aims:** Review the scientific literature related to the ingestion of gluten and pathogenesis of different diseases.

**Methods:** A literature search in major scientific database.

**Results:** We obtained from the following diseases, gluten ataxia, multiple sclerosis, autism spectrum disorder, schizophrenia, attention deficit hyperactivity disorder, depressive disorders, headaches, irritable bowel syndrome, fibromyalgia, dermatitis herpetiformis and epilepsy, studies in which either a determination of gliadin was referred or a treatment, with/without gluten, was applied and evaluated.

**Conclusion:** The ingestion of gluten seems to be related to disease, when there is no EC, SGNC or wheat allergy. Suspicions about the benefit of GFD as a complementary treatment is borne in semi-clinical trials and cohorts, either as a causal factor in the pathogenesis, or improvement of symptoms.

(Nutr Hosp. 2014;30:1203-1210)

DOI:10.3305/nh.2014.30.6.7866

Key words: *Gluten. Gliadin. Glucoproteins. Glutenin. Intolerance.*

#### Abreviaturas

ACF: American Culinary Federation.  
AGA: Anticuerpos antigliadina.  
ASD: *Autism Spectrum Disorder*, por sus siglas en inglés (Trastorno del espectro autista).  
TEA: Trastorno del espectro autista.  
DH: Dermatitis herpetiforme.  
EC: Enfermedad celíaca.  
EM: Esclerosis múltiple.  
FM: Fibromialgia.  
FODMAP: Oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles.

GFD: *Gluten free diet*, por sus siglas en inglés (Dieta libre de gluten).

IgA: Inmunoglobulina A.

IgG: Inmunoglobulina G.

NASPGHAN: *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*.

NRA : National Restaurant Association.

SGNC: Sensibilidad al gluten no celiaca.

SII: Síndrome del intestino irritable.

TDAH: Trastorno por déficit de atención con hiperactividad .

tTG: Transglutaminasa.

## Introducción

El gluten, es una glucoproteína compuesta a su vez por dos glucoproteínas, la gliadina y la glutenina. Esta presente en algunos cereales de consumo habitual como el trigo, la cebada, el centeno y posiblemente la avena, y en otros cereales de consumo menos frecuente como la espelta (también llamada trigo salvaje) o el triticale (híbrido de trigo y centeno)<sup>1</sup>. La *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN), también incluye en su lista, los siguientes granos o derivados: bulgur, cuscús, durum, trigo emmer, harina, farro, harina de Graham, trigo Kamut, Matzá, Panko, seitán, sémola, escanda, udon, germen de trigo y almidón de trigo<sup>2</sup>.

Además de estar presente principalmente en el pan tradicional y derivados de cereales, el gluten se usa en la industria alimentaria por sus propiedades tecnológicas. En este contexto, se obtiene principalmente a partir de harina de trigo y es utilizado como aditivo para dar viscosidad, espesor o volumen a una gran cantidad de productos alimenticios<sup>3</sup>.

Los cereales constituyen la base de la alimentación humana<sup>4</sup>. Hace 10.000 años, la revolución agraria trajo consigo el cultivo de pastos antiguos. A medida que se iba extendiendo su consumo desde el Oriente Medio, hacia el Oeste a través de Europa, los síntomas concordantes con la enfermedad celiaca (EC) comenzaron a ser descritos<sup>5</sup>. Pero no fue hasta 1952 cuando WK Dick, un pediatra holandés, describió cómo, en la Segunda Guerra Mundial, durante la escasez de trigo los niños con EC mejoraron su sintomatología. Desde entonces quedó aceptada la relación causal de la enfermedad con la dieta, y por ello se desarrolló la dieta libre de gluten (GFD, por sus siglas en inglés)<sup>5</sup>.

Mientras que menos del 2 % de la población (anteriormente se hablaba de un 1%<sup>6,7,8</sup>) es diagnosticada con EC o alergia al trigo, más del 6% puede sufrir de sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)<sup>5</sup>. La incidencia de trastornos relacionados con el gluten está aumentando, incluyendo la EC y patologías cuya etiología no se asociaba tradicionalmente con el gluten. Además, afloran cada vez más, en los medios de información a los que tiene acceso la población general, recomendaciones para diversas enfermedades y resul-

tados de mejoras clínicas con una GFD, convirtiéndose dicha dieta en una solución para las mismas, sin ningún tipo de control ni supervisión. De hecho, las principales compañías de investigación de mercado y las autoridades del sector, como la Asociación Nacional de Restaurantes (NRA, por sus siglas en inglés) y/o la Federación Culinaria Americana (ACF, por sus siglas en inglés), llamaron “libre de gluten” a una de las tendencias principales de alimentos para el año 2011<sup>9</sup>. De acuerdo con las estimaciones del *U.S News and World Report*, aproximadamente del 15 al 25% de los consumidores refieren buscar productos sin gluten en el mercado<sup>10</sup>. Aunque la GFD es la recomendación para estos trastornos descritos, como la EC o la alergia al trigo, muchas personas creen que una GFD es más saludable que la dieta que llevasen hasta ahora, lo que es preocupante. Sin embargo esta afirmación tiene, a día de hoy, una pobre base científica<sup>5</sup>.

## Objetivos

Revisar la literatura científica relacionada con la ingesta de gluten y la patogenia de diferentes enfermedades, y la evidencia que sustentan estas hipótesis. No fueron objeto de estudio revisar la literatura referente a celíacos, alérgicos a trigo ni sensibilidad al gluten no celiaca.

## Material y métodos

Estudio de revisión. El presente estudio se centra en la revisión de la literatura científica sobre gluten (ingesta y sensibilidad) en diferentes enfermedades. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas: PubMed, SciELO, EMBASE.

Para recuperar los estudios más relevantes se diseñaron distintas estrategias de búsqueda combinando las palabras clave según el tipo de estudio que se deseaba encontrar, con la mayor evidencia científica posible. La búsqueda se limitó a un periodo de manuscritos publicados que, en su gran mayoría, no superaran los diez años. La estrategia de búsqueda en PubMed fue la siguiente: ((“glutens”[MeSH Terms] OR “glutens”[All Fields] OR “gluten”[All Fields]) AND (“multiple sclerosis”[MeSH Terms] OR (“multiple”[All Fields] AND “sclerosis”[All Fields]) OR “multiple sclerosis”[All Fields])) AND “humans”[-MeSH Terms]. Siguiendo el mismo proceso para el resto de enfermedades. Esto fue adaptado a cada motor de búsqueda de las bases de datos analizadas, expuestas anteriormente.

Cabe destacar que existen gran cantidad de entradas en bases de datos no científicas relacionadas con la implicación del gluten con distintas enfermedades. Sin embargo, al trasladar las búsquedas a las bases de datos científicas, el resultado fue nulo, o de muy

baja evidencia (cartas a revistas, revisiones, estudios in vitro o modelo animal). Estos resultados, por tanto, no fueron incluidos en esta revisión, con el fin de profundizar únicamente en aquellas que presentaran mayor soporte científico.

## Resultados

Los estudios encontrados relacionados con el gluten, y sobre los que se centra la revisión, han sido sobre las siguientes enfermedades: ataxia por gluten, esclerosis múltiple (EM), trastorno del espectro autista (TEA), esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos depresivos, cefaleas, síndrome del intestino irritable (SII), fibromialgia (FM), dermatitis herpetiforme (DH) y epilepsia. Llegando diversas investigaciones a la conclusión de que una GFD resulta beneficiosa para estas patologías.

### *Enfermedades neurológicas*

El gluten puede causar daño neurológico a través de varios mecanismos: bien a través de una combinación de anticuerpos de reacción cruzada, o bien mediante el desarrollo de una enfermedad compleja inmune y/o por un mecanismo de toxicidad directa. El daño sobre el sistema nervioso incluye: la desregulación del sistema nervioso autónomo, ataxia cerebelosa, retraso en el desarrollo, problemas de aprendizaje, migraña y dolor de cabeza<sup>11</sup>. Además, muchos síntomas y trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y del estado de ánimo, TDAH, ASD y esquizofrenia) se han asociado con sensibilidad al gluten<sup>12</sup>.

### *La ataxia por gluten (o ataxia cerebelosa)*

Se define en los casos de ataxia esporádica de causa desconocida en los que se detectan anticuerpos específicos de gluten en sangre, especialmente antigliadina (AGA)<sup>13</sup>, con o sin afectación duodenal asociada<sup>14,15</sup>. Además de los anticuerpos antigliadina, los pacientes con ataxia por gluten tienen bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, inflamación en el cerebelo, y anticuerpos anticélulas de Purkinje<sup>12</sup>. La ataxia constituye el síntoma inicial de presentación en el 7% de la población celíaca joven. Los síntomas de la enfermedad incluyen ataxia en miembros superiores o inferiores, ataxia de la marcha y disartria<sup>12</sup>. Su patogenia se relaciona con la existencia de una patología autoinmune. Algunos pacientes mejoran notablemente con una GFD, especialmente cuando se administra en los seis primeros meses de su aparición<sup>14,15</sup>.

La sensibilidad al gluten parece estar implicada en algunos de los síntomas neurológicos de pacientes que

desarrollan ataxia cerebelosa esporádica en la época adulta. En el estudio de Ihara M et al. (2006)<sup>16</sup>, hasta un 7% de los pacientes con ataxia presentaban anticuerpos anti-gliadina, y en ellos se comprobó cómo una GFD tuvo efectos positivos en los síntomas neurológicos y el estado nutricional. Hadjivassiliou et al. (2008)<sup>17</sup> también midieron la respuesta de la administración de una GFD, a pacientes con ataxia por gluten y neuropatía, y comprobaron que después de 1 año, los pacientes experimentaron un alivio significativo de la sintomatología asociada a la ataxia por gluten.

### *Esclerosis múltiple*

En 2013, Hernández-Lahoz C et al.<sup>18</sup> sugirieron que los pacientes que padecían un trastorno relacionado con el gluten y, a la vez, EM y neuromielitis óptica (enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central) podrían beneficiarse de la GFD para ambos procesos. Shor DB et al. (2009)<sup>19</sup> encontraron un aumento altamente significativo en los niveles de anticuerpos IgG contra la gliadina y la transglutaminasa en pacientes con EM, y comunicaron que una GFD debería ser recomendada especialmente a pacientes que presenten anticuerpos contra el gluten. La presencia concomitante de EM con esta aparición atípica, hepatitis autoinmune y EC, probablemente representa una asociación inusual en el paciente, donde el daño inflamatorio inmunomediado del sistema nervioso central provocado por el gluten no se ha podido excluir<sup>20</sup>.

Los datos presentados por Reichelt KL y Jensen D (2004)<sup>21</sup> ya apuntaban la posibilidad de que pudiera existir una mayor absorción en el estómago de algunas proteínas específicas (anticuerpos IgA e IgG contra la gliadina y el gluten), en pacientes con EM en comparación con los sujetos control.

### *Trastorno del Espectro Autista*

El TEA, o ASD (por sus siglas en inglés), es un conjunto de trastornos complejos del neurodesarrollo, caracterizado por impedimentos sociales, dificultades en la comunicación, y patrones de conducta estereotípicos, restringidos y repetitivos<sup>22</sup>. Entre ellos se enmarcan el autismo y el síndrome de Asperger. Se calcula que 1 de cada 2000 nacidos o 0,05% sufrirán ASD, siendo cuatro veces más prevalente en varones<sup>22</sup>. El tratamiento ideal combina las terapias e intervenciones conductuales educativas<sup>22</sup>. Millward C et al. (2008)<sup>23</sup> ha sugerido que los péptidos del gluten y la caseína pueden tener un papel en los orígenes del autismo y que la fisiología y la psicología del trastorno pueden ser explicadas por la excesiva actividad opioide vinculada a dichos péptidos<sup>23</sup>. Catassi C et al.<sup>24</sup>, en 2013, trabajaron en esta misma línea, sugiriendo una relación entre la SGNC y los trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos el autismo.

## Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo, en el cual la persona encuentra dificultad para establecer la diferencia entre lo que es real e irreal, pensar de manera clara, tener respuestas emocionales normales y actuar normalmente en situaciones sociales. Se presenta por igual en hombres y mujeres, comenzando en los años de adolescencia o a principios de la adultez<sup>25</sup>. Los síntomas iniciales pueden abarcar desde cuadros de irritabilidad, dificultad para concentrarse y dormir, hasta cuadros de delirios y alucinaciones<sup>25</sup>. El tratamiento se basa en la hospitalización, por la propia seguridad del paciente, y la administración de la medicación correspondiente<sup>25</sup>. En estudios transversales<sup>26</sup> se han observado niveles elevados de anticuerpos IgG a la gliadina, en la esquizofrenia. Sin embargo, estos niveles no fueron significativamente diferentes de los niveles presentes en los controles a los seis meses de seguimiento. Dichos niveles elevados se asociaron significativamente con la re-hospitalización durante los seis meses de seguimiento, concluyendo los autores que, el seguimiento y el control de la sensibilidad al gluten pueden tener efectos significativos en el tratamiento de pacientes hospitalizados con síndrome maniaco agudo. El estudio de Dickerson F et al. (2010)<sup>27</sup> añadió que, los individuos con psicosis de reciente comienzo y/o con esquizofrenia de múltiples episodios, que tienen aumentados los anticuerpos a la gliadina, pueden compartir algunas de las características inmunológicas de la EC. En relación con esto, Cascella NG et al. (2011)<sup>28</sup> comprobaron que de los pacientes con esquizofrenia, el 23.1 % tenían niveles moderadamente altos de anticuerpos IgA antigliadina, en comparación con el 3,1 % del grupo control; y un 5,4 % de tTG frente a 0,80 %, respectivamente. Concluyendo, por tanto, que las personas con esquizofrenia tienen niveles de anticuerpos relacionados con la EC más altos de lo esperado.

Por otro lado, Jin SZ et al. (2012)<sup>29</sup> estudiaron las IgA frente a gliadinas nativas y normales en pacientes con esquizofrenia y controles sanos y, analizando las diferencias entre los grupos, observaron que sólo resultaban distintos al hacer el análisis de los epítomos de las gliadinas, por lo que llegaron a la conclusión de que los epítomos de la gliadina pueden estar involucrados en la esquizofrenia. En sentido contrario, Samaroo D et al. (2010)<sup>30</sup> comprobaron que, a diferencia de los pacientes con EC, una asociación entre la respuesta inmune anti-gliadina y anti-TG2 o marcadores HLA-DQ2 y DQ8 no se observaba en individuos con esquizofrenia. Además, en este mismo estudio, vieron que en la mayoría de los individuos con esquizofrenia, el anticuerpo anti-gliadina no mostró reactividad de los anticuerpos a los péptidos de gliadina desamidada. Por lo tanto, la respuesta inmune anti-gliadina en la esquizofrenia tiene una especificidad antigénica diferente a la de la EC y es independiente de la acción de la enzima transglutaminasa y HLA-DQ2/DQ8.

Por lo anteriormente expuesto, varios estudios<sup>31</sup> sostienen que la retirada del gluten de la dieta de ciertos individuos puede acompañarse de una reducción drástica, e incluso de la remisión completa de los síntomas esquizofrénicos. Sin embargo, insistimos, esto ocurre sólo en un subgrupo de pacientes esquizofrénicos.

## Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El TDAH es un trastorno, de origen neurobiológico, de inicio en la infancia que comprende un patrón persistente de conductas de desatención, hiperactividad e impulsividad. Se considera que el trastorno está presente cuando estas conductas tienen mayor frecuencia e intensidad de lo que es habitual según la edad y el desarrollo de la persona, y tales manifestaciones interfieren de forma significativa en el rendimiento escolar o laboral, y en sus actividades cotidianas<sup>32</sup>. A nivel mundial, se estima que entre el 3 y el 7% de los niños pueden estar afectados. En España la incidencia varía entre el 4,57 y el 10,81%<sup>33</sup>. El TDAH tiene tres síntomas nucleares que son: falta de atención, hiperactividad e impulsividad<sup>33</sup>. La forma más eficaz de tratar el TDAH consiste en combinar la terapia conductual y la farmacológica (metilfenidato o atomoxetina), acompañada de una intervención psicopedagógica<sup>33</sup>. Tras varias sospechas en investigación básica y revisiones, se comprobó en un estudio, como una GFD durante 6 meses mejoró los síntomas del TDAH. En el estudio de Jackson JR et al. (2012)<sup>12</sup>, se observó cómo la mayoría de los pacientes (74%), prefirió seguir una GFD debido a un alivio significativo de su sintomatología.

## Depresión y cefaleas

Los trastornos depresivos y del estado de ánimo también se han asociado con la sensibilidad al gluten. Corvaglia et al. (2012)<sup>12</sup> describieron mejorías en los síntomas depresivos después de una GFD. Sainsbury K et al. (2013)<sup>34</sup> relacionaron estrechamente la mejoría de los síntomas psicológicos (especialmente la depresión) con la adherencia a la GFD.

Referente a las cefaleas, Gabrieli et al. (2004) encontraron que más de la mitad de los pacientes que presentaban cefaleas o migrañas, mejoraron significativamente tras la instauración de una GFD, lo que habla a favor de la posible existencia de una relación causal entre la cefalea y el gluten.

Por último, en lo que se refiere al campo de la neurología, William T et al. (2006) llegaron a la conclusión de que existe una posible asociación entre el deterioro cognitivo progresivo y el gluten. El 23% de los pacientes estudiados por ellos, mejoraron o se estabilizaron cognitivamente con la retirada del gluten<sup>36</sup>.

## *Síndrome del intestino irritable*

El SII es un trastorno cuyos síntomas son dolor abdominal y cólicos, cambios en las deposiciones (diarrea y estreñimiento), sensación de plenitud, gases y distensión<sup>37</sup>. Aproximadamente el 7,3% de las personas en España padece este síndrome<sup>38</sup>. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas: cambios en el estilo de vida, ejercicio regular y mejoramiento en los hábitos de sueño y alimentación<sup>37</sup>. Mearin F et al. (2014)<sup>39</sup> definió en un estudio la SGNC, como la intolerancia al gluten, una vez la EC y la alergia al trigo se han descartado (y consideró que debía tenerse en cuenta en pacientes con SII; al igual que Nijeboer P et al. (2013)<sup>40</sup> quien afirmaba que los síntomas de la SGNC muestran una superposición significativa con dicho síndrome. Mearin F (2014) además observó que una dieta baja en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP) reduce significativamente los síntomas del SII y se ha sugerido como una opción terapéutica<sup>39</sup>. Por el contrario, Biesiekierski JR et al. (2013)<sup>41</sup> no encontraron pruebas de efectos específicos o dependientes de la dosis de gluten en pacientes con SGNC tomando dietas bajas en FODMAPs. Vázquez-Roque MI et al. (2013)<sup>42</sup> afirmaron que el gluten altera las funciones de barrera intestinal en pacientes con SII con diarrea, en particular en pacientes HLA-DQ2/8-positivos. Estos resultados ponen de manifiesto que los pacientes con SII con predominio de diarrea se podrían beneficiar de una GFD. Carroccio A et al. (2011)<sup>43</sup> hallaron que los niveles de proteína catiónica de eosinófilos fecal y triptasa fue significativamente mayor entre los pacientes con SII e hipersensibilidad a los alimentos, que aquellos sin hipersensibilidad, lo que indica que podrían causar la inflamación en pacientes con SII. Los resultados de Laparra JM et al. (2010)<sup>44</sup> sugieren que los glicosaminoglicanos puede mejorar la respuesta inflamatoria inducida por la gliadina en SII.

## *Fibromialgia*

La FM es un trastorno que causa dolores musculares y fatiga. Las personas con FM tienen “puntos hipersensibles” en cuello, hombros, espalda, caderas, brazos y piernas, que duelen al presionarlos<sup>45</sup>. Pueden también tener otros síntomas como dificultad para dormir, rigidez por la mañana, dolores de cabeza, periodos menstruales dolorosos, sensación de hormigueo o adormecimiento en las manos y los pies y falta de memoria o dificultad para concentrarse<sup>45</sup>. La prevalencia se estima hasta un 4 % de la población adulta, presentándose con mayor frecuencia en mujeres<sup>46</sup>. El tratamiento de la FM es sintomático, ya que no se conoce la etiología. Va encaminado básicamente a disminuir el dolor y la fatiga, a mejorar el sueño y los niveles de actividad, la adaptación y calidad de vida de los pacientes, así como a mantener la funcionalidad e incrementar

la capacidad de afrontar la enfermedad y mejorar el bienestar psicológico<sup>47</sup>. En 2008, Isasi et al.<sup>48</sup> inició un estudio prospectivo para evaluar el efecto terapéutico de la GFD en pacientes afectados por fatiga crónica, fibromialgia y dolor músculo-esquelético crónico generalizado en los que tratamientos previos no tuvieron efecto favorable. Hasta la fecha, más de 300 pacientes han sido incluidos en el estudio, habiéndose observado una clara mejoría en una proporción importante de ellos. El objetivo de otro de sus estudios (2014)<sup>49</sup> fue describir 20 pacientes seleccionados con FM sin EC que mejoraron cuando se les introdujo una GFD. La respuesta clínica se definió como la consecución de al menos uno de los siguientes objetivos: la remisión de los criterios de dolor para FM, volver al trabajo, volver a la vida normal o la interrupción de los opioides. Esta observación apoya la hipótesis de que la SGNC puede ser una causa subyacente del síndrome de FM.

## *Dermatitis Herpetiforme*

La DH, también conocida como enfermedad de Duhring, es una erupción cutánea extremadamente pruriginosa característica por las ampollas o vesículas que aparecen usualmente en los codos, rodillas, espalda y glúteos<sup>50</sup>. Se presenta con una frecuencia de 10 a 39 por cada 100.000 personas, siendo menos frecuente en niños<sup>51</sup>. En más del 90% de los casos, se halla presente una lesión de la mucosa intestinal semejante a la que presentan los pacientes celíacos<sup>50</sup>. Su curso clínico incluye remisiones y reagudizaciones, coincidiendo éstas con la exposición al gluten<sup>52</sup>. Este trastorno se puede tratar con antibiótico. Asimismo, se recomienda una GFD con el fin de controlar la enfermedad<sup>50</sup>. Los resultados de Patinen P et al. (1995)<sup>53</sup> muestran que el suero de IgA-AGA, es adecuado para la vigilancia del tratamiento GFD en pacientes con DH. En el estudio de Kilander AF et al. (1985)<sup>54</sup>, la morfología intestinal mejoró, y los niveles de anticuerpos antigliadina (IgA e IgG) disminuyeron después de un tratamiento con una GFD durante un periodo de 16-36 meses. Ljunghall K et al. (1983)<sup>55</sup>, ya demostraron anteriormente, que la eliminación del gluten de la dieta de los pacientes con DH tiene una influencia importante en la aparición de anticuerpos tanto para reticulina como para gluten. En 1976, Heading RC et al.<sup>56</sup> ya indicaron que el tratamiento con una GFD podría resultar beneficioso para la mayoría de los pacientes con DH, no sólo para corregir la anormalidad intestinal, sino también para minimizar la dosis de los fármacos necesarios para el control de las lesiones de la piel.

## *Epilepsia*

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por la aparición de convulsiones (crisis epilépticas) en la persona. Éstas son episodios de alteración de la ac-

tividad cerebral que producen cambios en la atención o el comportamiento<sup>57</sup>. Los síntomas pueden ir desde simples episodios de ausencia a pérdida del conocimiento y temblores violentos<sup>57</sup>. El tratamiento para la epilepsia abarca tanto la cirugía como la medicación anticonvulsivante<sup>57</sup>. La prevalencia estimada oscila entre un 0,04 y un 0,1%<sup>58</sup>.

El control de la epilepsia y de la frecuencia e intensidad de las convulsiones mejoran con la GFD, especialmente si se inicia ésta al poco tiempo del comienzo de la epilepsia<sup>59</sup>. Jackson JR et al. (2012) revisaron varios estudios donde los pacientes, que tenían epilepsia y trastornos convulsivos, tuvieron una reducción significativa de su actividad convulsiva después de someterse a una GFD<sup>12</sup>.

#### Otras enfermedades con posible relación al gluten:

Manifestaciones óseas - La osteopenia y osteoporosis así como el raquitismo y osteomalacia, mejoran y revierten, incluso se normalizan por completo, con la GFD<sup>52</sup>. Kurppa K et al. (2010)<sup>60</sup> demostraron que los pacientes con anticuerpos endomisiales positivos pueden sufrir síntomas gastrointestinales y osteopenia y, por tanto, podrían beneficiarse de una GFD.

Hiper-transaminasemia prolongada - Es la elevación fluctuante o persistente de las transaminasas, que desaparece o se normaliza con la GFD, al cabo de muchos meses, incluso varios años<sup>61,62</sup>.

Hepatopatías colestásicas y autoinmunes - La cirrosis biliar primaria especialmente en sus fases moderadas, la colangitis esclerosante primaria y algunos tipos de hepatitis crónica autoinmune pueden mejorar o al menos estabilizarse con la GFD<sup>52</sup>.

Manifestaciones ginecológicas y trastornos de la fertilidad - Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre la EC y el riesgo de amenaza de aborto, preclamsia, desprendimiento de placenta, colestasis gravídica recurrente, partos prematuros y embarazos de poco peso<sup>63,64</sup>. Algunos estudios<sup>63,64</sup> demuestran que la GFD normaliza y previene la mayor parte de estas posibles complicaciones ginecológicas y obstétricas.

#### Conclusiones

La ingesta de gluten parece estar relacionada con algunas enfermedades, excluyendo la EC, la SGNC y la alergia a trigo. En algunas de ellas, reflejadas en este trabajo, el beneficio de la GFD como tratamiento complementario ha sido confirmado con ensayos semi-clínicos y cohortes, ya sea como factor etiopatogénico, o como agente de mejora de la sintomatología clínica. Revisada la literatura se intuye una posible efecto positivo de ciertos grupos de pacientes diagnosticados con enfermedades neuronales, y sin antecedentes de celiaquía o sensibilidad, podrían beneficiarse de la

GFD. Esta posible evidencia, sugiere la necesidad de futuras líneas de investigación que podrían dar resultados muy esperanzadores. Para la gran mayoría de enfermedades aún es pronto, aunque consideramos que es necesario realizar estos estudios, ya que la gran inmensidad de resultados, poco consistentes y de poca evidencia científica que hemos observado en bases de datos no científicas, está ocasionando que la población general esté orientándose hacia la elección de productos sin gluten, como un patrón de dieta más saludable, sin que nosotros hayamos podido encontrar esta asociación en la presente revisión.

#### Referencias

1. cmed.es [Internet]. Madrid: Centro médico – quirúrgico de enfermedades digestivas. Sensibilidad al gluten [Actualizado 12 Mayo 2014; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.cmed.es/sensibilidad-gluten.php>
2. Children's Digestive Health and Nutrition Foundation; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Gluten-Free Diet Guide for Families. Pennsylvania (USA). Disponible en: <http://www.naspgan.org/user-assets/documents/pdf/diseaseinfo/glutenfreedietguide-e.pdf>
3. Holford Patrick. Saber comer. Ediciones Robinbook España 2009. Disponible en: [books.google.es/books?isbn=8499170048](https://books.google.es/books?isbn=8499170048).
4. Magrama.gob.es [Internet]. España: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. Cereales. [Citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.magrama.gob.es/es/agricultura/temas/producciones-agricolas/cultivos-herbaceos/cereales/>
5. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014; 7:25-37.
6. Czaja-Bulsa G, Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Feb 26;10(1):12.
7. Coeliac.org.uk [Internet]. England: Coeliac UK. [Citado 3 Junio 2014]. Disponible en: <https://www.coeliac.org.uk/coeliac-disease/about-coeliac-disease-and-dermatitis-herpetiformis/>
8. csaceliacs.info [Internet]. Nebraska: Celiac Support Association. [Citado 3 Junio 2014]. Disponible en: [http://www.csaceliacs.info/coeliac\\_disease\\_defined.jsp](http://www.csaceliacs.info/coeliac_disease_defined.jsp)
9. celiaccentral.org [Internet]. USA: National Foundation for Celiac Awareness. The gluten-free diet. [Actualizado 3 Junio 2014; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.celiaccentral.org/Gluten-Free-Food/the-gluten-free-diet/>
10. celiaccentral.org [Internet]. USA: National Foundation for Celiac Awareness. [Actualizado 3 Junio 2014; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.celiaccentral.org/SiteData/docs/The%20gluten/13ec19c2616ddac0/The%20gluten%20free%20diet.pdf>
11. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses*. 2009 Sep;73(3):438-40.
12. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and Psychiatric Manifestations of Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012 March ; 83(1): 91-102.
13. celiacosmadrid.org [Internet]. Madrid: Asociación de Celiacos y Sensibilidad al Gluten. [Actualizado 26 Mayo 2014; citado 3 Junio 2014]. Disponible en: [https://www.celiacosmadrid.org/enfermedad\\_celiaca\\_ag.php](https://www.celiacosmadrid.org/enfermedad_celiaca_ag.php)
14. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünwald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum*. 2008; 7: 494-8.
15. Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, Keyrouz SG. Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia. *Int J Neurosci*. 2012; 122: 545-6.

16. Ihara M, Makino F, Sawada H, Mezaki T, Mizutani K, Nakase H. Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med.* 2006;45(3):135-40.
17. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum.* 2008; 7: 494-8.
18. Hernández-Lahoz C, Rodrigo L. Gluten-related disorders and demyelinating diseases. *Med Clin (Barc).* 2013 Apr 15; 140(7):314-9.
19. Shor DB, Barzilai O, Ram M, Izhaky D, Porat-Katz BS, Chapman J *et al.* Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth?. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173:343-9.
20. Ferrò MT, Franciotta D, Riccardi T, D'Adda E, Mainardi E, Montanelli A. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent coeliac disease. *Neurol Sci.* 2008 Feb;29(1):29-31.
21. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2004 Oct;110(4):239-41.
22. Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. Autismo. Septiembre 2009. Disponible en: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/autismo.htm>
23. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16 ;(2):CD003498.
24. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A *et al.* Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013 Sep 26; 5(10):3839-53.
25. nlm.nih.gov [Internet]. EE.UU: MedlinePlus. Esquizofrenia. c 1997-2014 [actualizado 16 Mayo 2014; citado 3 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000928.htm>
26. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Markers of gluten sensitivity in acute mania: a longitudinal study. *Psychiatry Res.* 2012 Mar 30;196(1):68-71.
27. Dickerson 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 multi-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2010 Jul 1;68(1):100-4.
28. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP *et al.* Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull.* 2011 Jan;37(1):94-100.
29. Jin SZ, Wu N, Xu Q, Zhang X, Ju GZ, Law MH *et al.* A study of circulating gliadin antibodies in schizophrenia among a Chinese population. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):514-8.
30. Samaroo D, Dickerson F, Kasarda DD, Green PH, Briani C, Yolken RH *et al.* Novel immune response to gluten in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 May;118(1-3):248-55.
31. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Feb;113(2):82-90.
32. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS N° 2007/18. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_477\\_TDAH\\_AIAQS\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_resum.pdf)
33. tdahytu.es [Internet]. Madrid: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad y Tu. [Actualizado Enero 2014; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.tdahytu.es/>
34. Sainsbury K, Mullan B, Sharpe L. Reduced quality of life in coeliac disease is more strongly associated with depression than gastrointestinal symptoms. *J Psychosom Res.* 2013 Aug;75(2):135-41.
35. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2004; 113: 1672-6.
36. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive Impairment and Celiac Disease. *Arch Neurol.* 2006;63:1440-1446.
37. nlm.nih.gov [Internet]. EE.UU: MedlinePlus. Síndrome del intestino irritable; c 2002-2014. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000246.htm>
38. World Gastroenterology Organisation. Guía de la WGO. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva mundial. Abril 2009. Disponible en: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/20\\_irritable\\_bowel\\_syndrome\\_es.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome_es.pdf)
39. Mearin F, Peña E, Balboa A. Importance of diet in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Feb 27.
40. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis.* 2013 Dec; 22(4):435-40.
41. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013 Aug;145(2):320-8.e1-3.
42. Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, Murray JA, Marietta E, O'Neill J *et al.* A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology.* 2013 May;144(5):903-911.e3.
43. Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, Soresi M, D'Alcamo A, Ambrosiano G *et al.* Fecal assays detect hypersensitivity to cow's milk protein and gluten in adults with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;9(11):965-971.
44. Laparra JM, López-Rubio A, Lagaron JM, Sanz Y. Dietary glycosaminoglycans interfere in bacterial adhesion and gliadin-induced pro-inflammatory response in intestinal epithelial (Caco-2) cells. *Int J Biol Macromol.* 2010 Nov 1;47(4):458-64.
45. Niams.nih.gov [Internet]. EE.UU: Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculoesqueléticas y de la Piel. ¿Qué es la fibromialgia? [Actualizado Julio 2011; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: [http://www.niams.nih.gov/portal\\_en\\_espanol/Informacion\\_de\\_salud/Fibromialgia/default.asp](http://www.niams.nih.gov/portal_en_espanol/Informacion_de_salud/Fibromialgia/default.asp)
46. Institutferran.org [Internet]. Gerona: Institut Ferran de Reumatología. Fibromialgia; c 1999-2013. [Actualizado 25 Marzo 2013; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.institutferran.org/fibromialgia.htm>
47. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Fibromialgia. Sanidad 2011. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Fibromialgia.htm>
48. celiacosmadrid.org [Internet]. Madrid: Asociación de Celíacos y Sensibilidad al Gluten. Estudio sobre la fibromialgia por sensibilidad al gluten. [Citado 3 Junio 2014]. Disponible en: [https://www.celiacosmadrid.org/proyectos.php#estudio\\_isasi](https://www.celiacosmadrid.org/proyectos.php#estudio_isasi)
49. Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernández N, Serrano-Vela JI *et al.* Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014 Apr 12.
50. Celíacos.org [Internet]. Madrid: Federación de Asociaciones de Celíacos de España. La dermatitis herpetiforme. c 2011-2014. [Citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.celiacos.org/enfermedad-celiaca/la-dermatitis-herpetiforme.html>
51. Carballido C, Darias C, Fernández A. Dermatitis herpetiforme. Presentación de un caso. Matanzas, Cuba. *Rev Méd Electrón* 2013; 35(2).
52. Rodrigo L, Lauret-Braña ME, Pérez-Martínez I. Manifestaciones extra-intestinales y enfermedades asociadas. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: *OmniaScience*; 2013. p. 299-323.
53. Patinen P, Björkstén F, Malmström M, Savilahti E, Reunala T. Salivary and serum IgA antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis. *Eur J Oral Sci.* 1995 Oct;103(5):280-4.
54. Kilander AF, Gillberg RE, Kastrop W, Mobacken H, Nilsson LA. Serum antibodies to gliadin and small-intestinal morphology in dermatitis herpetiformis. A controlled clinical study of

- the effect of treatment with a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol*. 1985 Oct;20(8):951-8.
55. Ljunghall K, Scheynius A, Jonsson J, Schilling W, Forsum U. Gluten-free diet in patients with dermatitis herpetiformis. Effect on the occurrence of antibodies to reticulin and gluten. *Arch Dermatol*. 1983 Dec;119(12):970-4.
56. Heading RC, Paterson WD, McClelland DB, Barnetson RS, Murray MS. Clinical response of dermatitis herpetiformis skin lesions to a gluten-free diet. *Br J Dermatol*. 1976 May;94(5):509-14.
57. nlm.nih.gov [Internet]. EE.UU: MedlinePlus. Epilepsia. [Actualizado 16 Mayo 2014; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000694.htm>
58. who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. [Actualizado Octubre 2012; citado 10 Junio 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
59. Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *Pediatr Neurol*. 2005; 33: 292-5.
60. Kurppa K, Collin P, Sievänen H, Huhtala H, Mäki M, Kaukinen K. Gastrointestinal symptoms, quality of life and bone mineral density in mild enteropathic coeliac disease: a prospective clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Mar;45(3):305-14.
61. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol*. 1995; 20: 290-2.
62. Moghaddam MA, Nejad MR, Shalmani HM, Rostami K, Mojarad EN, Aldulaimi D et al. The Effects of Gluten-Free Diet on Hypertransaminasemia in Patients with Celiac Disease. *Int J Prev Med*. Jun 2013; 4(6): 700-704.
63. Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: Fertility and Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 51: 3-7.
64. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 96: 146-9.