

LA ALIMENTACIÓN EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

*Jehannara Calle-Domínguez**, *Lourdes Valdés-Fraga* y *Lumey Llera-Rodríguez*

Instituto de Investigaciones para la Industria Alimenticia. Carr. al Guatao km 3 ½, La Habana, C.P. 19200, Cuba.

E-mail: yannara@iia.edu.cu

RESUMEN

La intolerancia al gluten se ha descrito como un proceso típico de las personas que padecen de celiaquía. La instauración de una dieta sin gluten conduce a una normalización de la mucosa intestinal y desaparición de los síntomas. El gluten está presente en cereales como el trigo, el centeno, la cebada y posiblemente en la avena. Los productos horneados elaborados a partir de estos cereales: panes, galletas, pizzas, pastas alimenticias, productos de repostería y algunas bebidas como la cerveza, se deben aislar de la dieta. La manufacturación de los productos análogos sin gluten resulta muy engorrosa, si se tiene en cuenta que el gluten es la estructura principal responsable de las propiedades de elasticidad y extensibilidad de las masas panaderas. Por lo anteriormente mencionado se plantea la necesidad de realizar una revisión bibliográfica relacionada con el tema donde se expongan las nuevas tendencias en la producción de alimentos sin gluten y los nuevos criterios a seguir relacionados con el correcto diagnóstico de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad celíaca, productos horneados sin gluten.

ABSTRACT

Foods in celiac disease

Gluten intolerance has been described as a typical process of people suffering from celiac disease. The introduction of a gluten-free diet leads to a normalization of the intestinal mucosa and disappearance of symptoms. Gluten is present in cereals such as wheat, rye, barley and possibly oats. Baked goods made from these cereals: breads, cookies, pizzas, spaghettis, pastry products and some beverages like beer should be isolated from the diet. The manufacture of gluten-free analog products is very troublesome, considering that gluten is the main structure responsible for the elasticity and extensibility of the baking doughs. For the aforementioned, it's necessary a literature review related to the subject and to know the new trends in the production of gluten-free foods and new criteria to be followed regarding the correct diagnosis of disease.

Keywords: celiac disease, gluten free baked goods.

INTRODUCCION

En los últimos años se habla de la enfermedad celíaca (EC), la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y la alergia al gluten de manera bien delimitada. La celiaquía es una enfermedad sistémica inmunomediada producida por el gluten en individuos genéticamente susceptibles. Se caracteriza por síntomas clínicos dependientes de la ingestión del gluten, de anticuerpos específicos de la enfermedad, predisposición genética (HLA DQ2 Y DQ8) y una enteropatía de base inmunológica. Esta condición del sistema autoinmune es crónica y sistémica. Los especialistas diferencian estos perfiles clínicos, ya que cada uno responde a la dieta sin gluten, tienen en común una clínica semejante, pero la EC tendrá un período de tiempo libre de síntomas, está asociada a una autoinmunidad, a la presencia de unos anticuerpos específicos y restringidos a sujetos DQ2 y DQ8 positivos (1, 2).

Jehannara Calle Domínguez: Ingeniera Química (ISPJAE, 2009). Especialista en procesos tecnológicos para la industria alimentaria (IIIA, 2010). Investigador Aspirante y desarrolla investigaciones sobre productos horneados de panificación para regímenes especiales de alimentación.

Antiguamente se manejaba la hipótesis de que la celiaquía era una enfermedad que se manifestaba en los primeros años de edad y que solo afectaba a niños y adolescentes. La comunidad científica ha demostrado que se trata de una enfermedad que puede aparecer a cualquier edad y que hoy, casi el 50 % de la población celíaca a escala mundial sobrepasa los 50 años de edad (3). La prevalencia de la enfermedad depende del continente o país en cuestión y la cantidad de trigo ingerido por las poblaciones. Los estudios arrojan que en EE.UU y Europa una de cada 100 personas padece de celiaquía (4, 5) y el consumo de trigo oscila entre 100-300 kg per cápita. La mayor prevalencia se encuentra en Saharai (5,6 %) al Norte de África (6) y la menor en Japón donde el consumo de trigo es 50 kg per cápita. Reportes recientes han confirmado la ocurrencia de la enfermedad celíaca en China y en América Central países donde previamente se consideraba que los desórdenes relacionados al gluten no existían (7).

El único tratamiento que existe para esta enfermedad es asumir una dieta sin gluten. De la dieta se elimina cualquier producto que contenga como ingrediente trigo, avena, cebada, centeno (TACC). El trigo es el cereal más consumido en el mundo y los productos horneados a base de trigo son un componente básico de las dietas en la mayoría de los países. Obtener productos horneados sin gluten similares a los productos horneados convencionales es un reto para la industria alimentaria en Cuba y a escala mundial.

Epidemiología de la enfermedad celíaca

La epidemiología de la EC fue representada por Logan en 1992 por el modelo del iceberg, el que conserva validez en diferentes poblaciones del mundo. La EC clásica representa solo la punta del *iceberg* e incluye a los pacientes que han sido diagnosticados por biopsia, que asumen una dieta sin gluten (SG) actualmente y muestran una mucosa normal. Por debajo de la línea de agua existen dos grandes grupos que no han sido diagnosticados. Estos individuos también presentan una mucosa aplanada (parte central del *iceberg* que corresponde a la enfermedad en su forma "silente") o tienen anomalías inmunológicas como el incremento de los linfocitos intraepiteliales o presencia en suero de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (anti-TGt) pero una mucosa normal (la parte baja del *iceberg* que corresponde a la enfermedad en su forma "potencial") (8).

De cada un paciente diagnosticado hay entre tres y siete sin diagnosticar (9). Existe un problema real y que cada día se manifiesta con los nuevos diagnósticos y es que más del 70 % de las personas que padecen de la enfermedad celíaca siguen sin ser diagnosticadas, lo que significa que ellos se convierten en enfermos crónicos quienes experimentan una disminución en su calidad de vida, asociado con los problemas derivados de la ingestión de gluten. Esto representa una carga extra para el sistema de salud pública (7). Por lo tanto, es evidente que sin un pesquiasaje serológico activo la mayoría de los casos con EC continuará sin ser diagnosticada (10). La ESPGHAN publicó en el 2012 una guía para diagnosticar la enfermedad celíaca y cuáles son los factores de pesquisas que se tienen que tener en cuenta.

Se sabe que la enfermedad celíaca se puede manifestar con síntomas gastrointestinales y extraintestinales o de manera asintomática que se conoce como subclínica, latente o potenciales. La forma clásica de la enfermedad se manifiesta con síntomas tales como diarrea crónica o intermitente, falta de apetito, náuseas vómitos, dolor abdominal crónico, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal entre otras. Por otra parte la forma no clásica de manifestación de la enfermedad se manifiesta con las expresiones extraintestinales que se conocen como las mucocutaneas, entre ellas se encuentran la dermatitis herpetiforme y la estomatitis aftosa. Sumado a esto los déficit nutricionales comienzan a ser evidentes como por ejemplo la anemia ferropénica y/o por carencia de ácido fólico y ferritina baja persistente, déficit de vitamina K y los déficit globales como estancamiento ponderoestatural y la malnutrición. En otros ámbitos se exponen los trastornos de crecimiento y desarrollo como talla baja y pubertad retrasada, artritis y artralgias, osteoporosis y fracturas patológicas, aumento de transaminasas, defecto del esmalte dentario entre otras como alteración del carácter, apatía, y tristeza (11, 12).

La EC en el adulto se caracteriza porque existe un gran retraso en el diagnóstico. En un estudio realizado en el 2001 por especialistas del colegio americano de gastroenterología, pero que se ha puesto de referencia recientemente, se manifiesta que en adultos existe presencia de síntomas durante una media de 11 años antes del diagnóstico (13), que esta enfermedad está infradiagnosticada incluso entre especialistas y que por ejemplo el 27 % de las personas adultas celíacas han acudido a dos o más gastroenterólogo y que el 4 % han acudido a cuatro o más gastroenterólogos (14).

En el Curso de diagnóstico de la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten (VI edición) que realiza la asociación celíaca de la Comunidad de Madrid, quedó bien establecido el *screening* que se debe hacer para diagnosticar la enfermedad celíaca. Se recomienda que se comience por la prueba serológica, que se realicen pruebas más sensibles y luego pruebas más específicas. Recomiendan que lo primero que se haga sea el análisis de la transglutaminasa y que se confirme con endomisio. La Dra. Ana de Andrés expone que cualquier diagnóstico debe ir validado por las dos pruebas. Expone que si se juntan las dos pruebas se llega a una especificidad de 90-99 % y que es muy necesario que estas pruebas se hagan en una dieta rica en gluten con un consumo de más de 15 g de gluten al día (15).

Por otra parte se hace muy interesante el estudio genético que recomienda el Dr. Serrano (16) y expone que el estudio genético tiene un alto valor predictivo negativo y que si se asume que la prevalencia de la enfermedad celíaca es del uno por ciento en la población, esto quiere decir que una persona tiene posibilidad de presentar la enfermedad celíaca entre 100. Sin embargo si se hace el estudio genético del individuo y resulta positivo se dice que esa persona tiene una probabilidad de cada 30 de ser celíaco. Si se sabe que esta persona tiene un familiar celíaco, se puede decir que tiene una probabilidad entre 10. Además, si ese familiar celíaco tiene las mismas variantes HLA entonces tiene una posibilidad entre 3 y si esa persona es gemelo, las probabilidades son 3 de 4.

Se pone de manifiesto que para dar un diagnóstico se debe hacer un análisis exhaustivo que consiste en valorar la suma de la clínica que presenta el paciente, los anticuerpos, el estudio genético, la enteropatía y la respuesta de la supresión del gluten de la dieta. Aunque las formas silentes y latentes son las que debutan sin sintomatología aparente, pueden llegar a ser las formas más graves, puesto que pueden desarrollarse complicaciones severas que se podrían solucionar con una dieta libre de gluten (17, 18). A su vez pueden desarrollarse linfomas intestinales u otros cánceres, como el linfoma de células T no-Hodgkin, muy asociado a la EC (19). El cumplimiento de esta dieta reduce el costo de atención de salud y mejora la calidad de vida de los pacientes con EC (20) y además, disminuye el riesgo de complicaciones asociadas (19, 21).

Sensibilidad al gluten no celíaca

La SGNC es un desorden emergente que se caracteriza por manifestaciones intestinales y extra intestinales relacionada a la ingestión de gluten en sujetos no afectados por la enfermedad celíaca o alergia al gluten. Los estudios epidemiológicos realizados ponen de manifiesto que esta enfermedad afecta a 5 - 10 veces más personas que las que padecen de EC (22). Por otra parte en EE.UU desde en el período 2006-2010 las ventas de alimentos libre de gluten se triplicaron y hasta el año 2015 se previó el mismo incremento (23). Un reporte reciente reveló que las tres partes de la población adulta en este país asume una dieta sin gluten porque manifiestan mejorías en su estado físico al evitar una dieta rica en gluten (24). Los síntomas de la SGNC pueden aparecer o no inmediatamente tras la ingestión de alimentos ricos en gluten y desaparecen en horas o en pocos días cuando se elimina el gluten de la dieta. La presentación clásica es la combinación del síndrome de intestino irritable que incluye dolor abdominal, diarreas, flatulencias y las manifestaciones sistemáticas de fatiga, lagunas mentales, dolores de cabeza, dermatitis y depresión (25, 26).

El término de SGNC se refiere a una o más manifestaciones sintomáticas que se presentan por la ingestión de gluten en personas en las cuales ha sido excluida la EC. Aún no están claros cuales son los componentes del trigo que pueden desencadenar los síntomas de la SGNC.

Situación actual en Cuba

Los estudios de prevalencia realizados tanto en grupos seleccionados de riesgo como subpoblaciones infantiles y adultas aparentemente sanas, muestran que la enfermedad celíaca no es infrecuente en Cuba. En el estudio de genotipaje asociado a EC, realizado por primera vez en el país (21), se pudo determinar que la proporción de pacientes celíacos que portan el HLA DQ2 es muy similar al de otras poblaciones con diferente fondo genético al cubano. Es frecuente encontrar familiares de primer grado de enfermos celíacos que muestran positividad para los anticuerpos anti-TGt en los que la enfermedad se presenta de forma silente y en los que la biopsia de yeyuno es necesaria para desechar la presencia de daño mucosal.

En Cuba a partir la década de los 80 la EC se diagnosticaba mediante sospecha clínica y biopsia intestinal. Estos estudios incluyeron varias decenas de pacientes,

fundamentalmente niños y familiares de primer grado de pacientes con EC (27, 28; 29). Es de destacar que en Cuba no existen estudios de la prevalencia de la EC ni en grupos de riesgo y ni en la población sana. Actualmente, el diagnóstico se realiza por los síntomas clínicos y la determinación de anticuerpos antigliadina y cuando estos resultan positivos, se confirman con la biopsia (21).

A finales de los 1990s, el diagnóstico de la enfermedad se realizaba del ponderamiento de los síntomas y la determinación de AGA. En caso de que éstos resultaran positivos, el diagnóstico de EC se confirmaba con la biopsia del yeyuno. Dada la baja especificidad de tales anticuerpos, se realizaban biopsias intestinales innecesariamente en un número elevado de pacientes. Por otra parte, se ha puesto a disposición del médico actuante un inmunoensayo de evaluación visual desarrollado para la detección de anti-TGt lo que ha permitido reducir considerablemente el número de biopsias confirmatorias que se realizan en los servicios de Gastroenterología del país y además, ha permitido la posibilidad de pesquisar casos de EC tanto en grupos de riesgo como la población general (30).

En el país se ha puesto en marcha un proyecto a escala nacional para producir productos horneados aptos para personas celíacas y con sensibilidad al gluten no celíaca, liderado por la empresa provincial de la Industria Alimentaria (EPIA), Instituto de Investigaciones para la Industria Alimentaria (IIIA) y el Ministerio de la Industria Alimentaria (MINAL). La panadería dulcería La Antigua Chiquita ubicada en Centro Habana es sede de este proyecto.

Las proteínas del trigo

Los cereales constituyen una fuente proteica importante en la nutrición del hombre. Particularmente, el uso masivo de las proteínas del gluten es debido a sus propiedades fisicoquímica y su habilidad de formar la estructura llamada gluten. Cuando se hidrata la harina de trigo con agua y se somete al proceso de mezclado, se obtiene una masa elástica y cohesiva, la cual es capaz de retener el gas producto de la fermentación (31). Debido a esta capacidad y a otras funcionalidades, el gluten es extensivamente utilizado en la formulación de otros alimentos que se desarrollan en la industria alimentaria. El gluten ha sido definido como una masa viscoelástica que permanece después del lavado continuo de los

almidones (32). Esta estructura es la principal responsable de las propiedades de la harina de trigo que hacen posible la producción tecnológica del pan.

Las gluteninas y gliadinas como sus contrapartes en la cebada y el centeno son llamadas prolaminas. Este nombre es debido a su alto contenido en los aminoácidos prolina y glutamina los cuales conjuntamente con la fenilamina explican del 60 al 80 % de su contenido de aminoácidos. Las prolaminas del gluten que inciden negativamente en la EC son las gliadinas en el trigo, la hordeína en la cebada, la cecalina en el centeno y posiblemente la avenina en la avena. El problema a escala mundial es que el gluten está ampliamente difundido y el consumo de gluten viene dado a través de los productos horneados (pan, galletas, pasteles, pastas, entre otros) además, la industria utiliza estas harinas como aditivos o extensores y en la industria farmacéutica como excipiente entre otros usos (33).

En la especialidad de la EC y de acuerdo con el Codex Alimentario el gluten ha sido definido como la fracción proteica del trigo, cebada, centeno, avena o de sus variedades cruzadas o derivadas de ellos, a la cual algunas personas son intolerantes y es insoluble en agua y en 0,5 mol/l NaCl.

Patogenia de la enfermedad celíaca

El gluten de la dieta es un complejo de polipéptidos resistentes a la acción de las enzimas proteolíticas digestivas. El individuo que consume gluten tiene en su intestino muchos péptidos inmunorreactivos que se absorben bien por vía transcelular o paracelular y una vez que se absorben, la enzima transglutaminasa (TG) deamida estos residuos de glutaminas y prominas y los convierte en ácido glutámico (34, 35). Con lo cual, se presentan de mejor manera a los anticuerpos HLA de las células presentadoras de antígenos HLA-DQ2 y DQ8 y esto pone en marcha una reacción inflamatoria y lesiona el intestino en individuos genéticamente predispuestos. Esta lesión se caracteriza por el incremento del número de linfocitos en el epitelio y en la lámina propia, pérdidas de las vellosidades intestinales, destrucción de las células epitelial y remodelación de la mucosa, en adición a la producción de anticuerpos en presencia de las enzimas tisulares transglutaminasas del tipo 2 (TG2) (34.) La inapropiada respuesta inmune a las proteínas del gluten observada en pacientes celíacos incluye inmunidad innata y adaptativa (36, 37).

Esta respuesta causa mala absorción y reduce la asimilación de nutrientes. Las consecuencias funcionales y clínicas dependen del grado de atrofia y transformación de la mucosa (38, 39).

Las personas con EC tienen que asumir una dieta rigurosa. Esta dieta consiste en restringir y evitar el consumo de productos que contengan gluten en su composición. Estos pacientes no presentan ninguna otra restricción alimenticia, aunque las dietas sin gluten se asocia a una menor ingesta de fibra y los productos presentan menores contenidos en folatos, hierro y vitamina del complejo B. Pueden tener un contenido mayor en carbohidratos, lípidos e índice glucémico (40). Los pacientes celíacos pueden tener aumentado el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, por las cantidades de materias grasas no saludables incluidas en las formulaciones como por ejemplo mayor cantidad de ácidos grasos saturados. Los pacientes celíacos presentan mayor ingesta de energía, lípidos, proteínas, azúcares solubles y menor de carbohidratos complejos y fibra (41-45).

Varios estudios han mostrado que algunos productos sin gluten a veces presentan mayor contenido de carbohidratos y lípidos que los contenidos en sus equivalentes con gluten (46, 47, 48). Segura y col. analizaron la composición nutricional de varios productos panarios SG y encontraron que estos son alimentos a base de almidones con alto índice glucémico estimado entre 83,3 y 96,1 y con baja cantidad de proteína y alto nivel de grasa (49). Caponio y col. demostraron que las galletas sin gluten comerciales son más ricas en ácidos grasos saturados comparadas con las que contienen gluten (50).

Beneficios saludables de la instauración de una dieta sin gluten

Aunque ha quedado bien establecido por los clínicos que la instauración de una dieta sin gluten se recomienda y es imprescindible para las personas que padecen de celiaquía, en los últimos años se ha incrementado la tendencia de eliminar de la dieta el gluten aun en personas que no padecen de esta enfermedad debido a que este tratamiento ha sido propuesto para ser usado en la prevención de artritis reumatoide (51), diabetes tipo 1 (52, 53, 54), resistencia a la insulina y obesidad (55).

Los especialistas no tienen bien establecido aun el mecanismo de porque la dieta SG reduce la inflamación en el organismo, pero ellos han manifestado que el

beneficio puede estar dado por la disminución en la inmunorreactividad de los antígenos de los alimentos cuando se adopta este tipo de dieta. En un estudio realizado en ratones diabéticos concluyeron que la dieta SG reduce el número de células intestinales reguladoras T y existen datos que evidencian los efectos beneficiosos en cuanto a reducción del tejido adiposo, inflamación y resistencia a la insulina (56).

Desarrollo de productos horneados libre de gluten

Para la elaboración de productos de panificación libres de gluten se utilizan diferentes mezclas de cereales que incluyen almidón de arroz, maíz, quinua, amaranto, sorgo y de tubérculos como la papa y la yuca entre otros. Estas harinas al no poseer la habilidad de formar la red conocida como gluten hacen difícil la manufacturación, ya que las masas panarias y las masas para pastas alimenticias que se obtienen, son altamente pegajosas y dificultan la manipulación de las mismas. La ausencia de esta red proteica provoca que las masas tengan que ser manipuladas como masas batidas y no soporten la producción de gas, por lo que los productos obtenidos son pobres en textura y volumen.

La industria alimentaria para darle solución a esta problemática emplea hidrocoloides (HD) como "sustitutos del gluten" que hacen posible que estas masas puedan retener los gases productos de la fermentación y se puedan expandir (33, 57). Los HD nutricionalmente son clasificados como fibra soluble y muestran alta capacidad de absorción de agua. Durante el mezclado ellos se combinan con el agua y forman una fase continua rodeada por partículas de harina; esta fase resulta en un incremento de la cohesividad, no obstante no todos los HD se comportan de la misma manera. Algunos mejoran la estructura alveolar de los panes, la textura y la durabilidad, otros favorecen el aumento del volumen específico, pero todos aumentan la consistencia de las masas libre de gluten (58, 59, 60) y la cantidad de agua que se necesita para la correcta hidratación de las masas también se incrementa. Esta es la razón por la que la humedad de las masas es en algunos casos de 80 % y puede ascender hasta 100 %. Por ende estos productos son altamente perecederos a temperatura ambiente y sin conservantes añadidos.

Por otra parte los productos de repostería y algunos de galletería no dependen de la formación del gluten y en estos casos la presencia de la red proteica es

indeseable. Es por ello que estos tipos de productos son más fáciles de elaborar y similares a sus contrapartes con gluten.

El uso de mezclas de harinas con baja cantidad de proteína y contenido de fibra, disminuye el valor nutricional de los productos comparados con las contrapartes de trigo. Por estas razones se han propuesto soluciones con el objetivo de revertir esta situación y para ellos se han realizado estudios adicionándoles proteína de suero, soya, huevos, colágeno entre otros (61, 62, 63) y fibras de cereales, fructooligosacaridos, almidones resistentes, inulina entre otras (64, 65, 66).

El uso de aditivos y enzimas también son empleados para mejorar las características organolépticas y funcionales de los panes libres de gluten como por ejemplo la enzima alfa amilasa y emulsificantes que retardan el proceso de retrogradación de los almidones y por consiguiente el envejecimiento de los productos (67).

La dieta SG no constituye ningún problema desde el punto de vista nutricional ya que los individuos que la consumen por enfermedad o por preferencias o hábitos de consumo, pueden satisfacer sus necesidades nutricionales con otros alimentos o productos procesados por la industria alimentarias, capaces de aportar los macro y micronutrientes necesarios para una correcta alimentación-nutrición.

Una de las razones por las cuales el mercado alimentario está inundado de alimentos que pueden contener gluten en su composición, es por las propiedades viscoelásticas y reológicas, las cuales permiten que varíen las viscosidades de muchos alimentos en los cuales no se explica la presencia de gluten porque naturalmente no lo contiene. Por ejemplo a los yogures que contienen frutas, le añaden gluten para que no se contamine el color; a los embutidos se les añade gluten como espesante o como aglutinante del excipiente en la industria farmacéutica. Son algunas de las propiedades funcionales del gluten, las cuales han sido aprovechadas por la industria alimentaria y por la industria farmacéutica.

Estas razones explican que los celíacos están constantemente expuestos a riesgos de contaminación con gluten cuando consumen alimentos y bebidas procesados industrialmente. Por tanto, esto constituye un reto para la industria alimentaria y sobre todo muy relacionados con el correcto etiquetado nutricional de los productos, en los que necesariamente se debe aclarar que "contiene gluten", sobre todo en aquellos en que el consumidor podría entender subjetivamente que no lo contienen.

En la actualidad el conocimiento de la EC que deben tener los profesionales encargados del procesamiento industrial de alimentos y bebidas sobre la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca es de importancia por ser estos partes fundamentales del mejoramiento de la calidad de vida de este grupo poblacional.

REFERENCIAS

1. Roman, E. *Definición y epidemiología de la enfermedad celíaca* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs
2. Sapone, A.; Bai, J. y Ciacci, C. *BMC Medicine* 10(13):1-12, 2012.
3. Goddard, C. y Gillett, H. *Postgrad. Med. J.* 82:705-12, 2006.
4. Kang, J.; Kang, A.; Green, A.; Gwee, K. y Ho, K. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38:226-45, 2013.
5. Klapp, G.; Masip, E.; Donat, E.; Polo, B. y Ramos, D. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 56:351-356, 2013.
6. Arranz, E.; Fernández, F.; Rosell, C. y Peña, S. *Advances in the Understanding of Gluten related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*, Barcelona, OmniaScience, 2015, pp. 27-73.
7. Catassi, C.; Ratsch, I.; Gandolfi, L.; Pratesi, R.; Fabiani, E y Asmar, R. *The Lancet* 354:647-648, 1999.
8. Logan, R. Problems and pitfalls in epidemiological studies on coeliac disease. En *Common Food Intolerances 1: Epidemiology of coeliac disease* S. Auricchio, J. Visakorpi (Eds.). Basel, Karger, 1992, pp. 14-24.
9. Galván, J. *Rev. Cub. Aliment. Nutr.* 20(2 Supl 1):S5-S16, 2010.
10. Green, P. *Gastroenterology* 128:S74-S78, 2005.
11. Miranda, C. *Manifestaciones clínicas en la edad pediátrica* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs
12. Wieser, H.; Koehler, P. y Konitzer, K. *Celiac Disease and Gluten Multidisciplinary Challenges and Opportunities*. Waltham, MA., Elsevier, 2014, pp. 13-15.
13. Kimberly, A. *Gluten-free for a healthy life: nutritional advice and recipes for those suffering from celiac disease and other gluten-related disorders*. North Bergen, NJ., Book Mart Press Inc, 2003, p. 20.

14. Menchen, L. *Manifestaciones clínicas en la edad adulta* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs
15. De Andrés, A. *Pruebas serológicas* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs.
16. Serrano, I. *Estudio genético* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs.
17. Schuppan, D.; Junker Y. y Barisani D. *Gastroenterology*. 137(6):1912-33, 2009.
18. Case, S. *Gastroenterol.* 128 (4 Suppl 1):S128-34, 2005.
19. Catassi, C.; Bearzi I y Holmes G. *Gastroenterology* 128(4 Suppl 1):S79-86, 2005.
20. Bongiovanni, T.; Clark A.; Garnett E.; Wojcicki J. y Heyman M. *Pediatrics*. 125(3):525-9, 2010.
21. Galván, J. *Estudio de la enfermedad celíaca mediante el desarrollo de un ensayo inmunocromatográfico para la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa* (tesis doctoral, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba) 2011.
22. Beck, M. *Clues to gluten sensitivity. Wall Street J 2011* [en línea]. Consultado 4 noviembre 2015 en <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748704893604576200393522456636.html>.
23. Rockville, M. *Gluten-free foods and beverages in the 2011* [en línea]. Consultado 4 noviembre 2015 en www.packagedfacts.com/Gluten-Free-Foods2710664
24. NPD Group. *New Percentage of U.S. Adults Trying to Cut Down or Avoid Gluten in Their Diets Reaches High in 2013* [en línea]. Consultado 4 noviembre 2015 en www.npd.com/wps/portal/npd/us/news/press-releases/percentage-of-us-adultstrying-to-cut-down-or-avoid-gluten-in-their-diets-reaches-new-high-in-2013-reports-npd/.
25. Volta, U. y De Giorgio, R. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9:295-9, 2012.
26. Catassi, C.; Bai, J.; Bonaz, B.; Bouma, G.; Calabro, A. y Carroccio, A. *Nutrients*. 5:3839-3853, 2013.
27. Rabasa, B.; Sagaro, E.; Fragoso, T. y Castañeda, C. *Bol. Med. Hosp. Infant.* 37(4):587-97, 1980.
28. Rabasa, B.; Sagaro, E.; Fragoso, T. y Castañeda C. *Gra B. Arch. Dis. Child.* 56(2):128-131, 1981.
29. Sagaro, E. y Jimenez, N. *Arch. Dis. Child.* 56(2):132-3, 1981.
30. Galván, J. *Biotecnología aplicada* 25(1):66-69, 2008.
31. Chirido, F. y Arranz, E. Cereal Proteins: Immunostimulatory and Toxic Peptides. En *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*, Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell C.; Peña A. (Eds.). Barcelona, OmniaScience, 2015, pp. 141-162.
32. McCarthy, D.; Gallagher, E.; Gormley, T.; Schober, T. y Arendt, E. *Cereal Chem.* 82:609-15, 2005.
33. Osborne, T. *The proteins of the wheat kernel*. Washington DC, Press of Judd y Detweiler, Inc, 1907.
34. Vitoria, J. *Tratamiento de la enfermedad celíaca: mirando al futuro* [en línea]. Consultado 2 diciembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs.
35. Lo Iacono, O. *Diagnóstico de la sensibilidad al gluten no celíaca* [en línea]. Consultado 4 noviembre 2015 en www.youtube.com/watch?v=kU6Nf1osPPs
36. Sollid, L. y Jabri, B. *Nat. Rev. Immunol.* 13:294-302, 2013.
37. Quiao, S.; Iversen, R.; Raki, M. y Sollid, L. *The adaptive immune response in celiac disease 2012* [en línea]. Consultado 4 noviembre 2015 en <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-012-0314-z>
38. Marsh, M. y Crowe, P. *Bailliere's clinical gastroenterol.* 9:273-93, 1995.
39. Oberhuber, G.; Granditsch, G. y Vogelsang, H. *Eur. Gastroenterol. Hepatol. J.* 11:1185-1194, 1999.
40. Segura, M. y Rosell, C. *Plant Foods Human Nutri.* 66:224-30, 2011.
41. Mariani, P.; Viti, M. y Montuori, M. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutric.* 27:519-23, 1998.
42. Hopman, E.; Le Cessie, S. y Von Blomber, J. *Pediatr. Gastroenterol. Nutric.* 43:102-108, 2006.
43. Ohlund, K.; Olsson, C. y Hernell, O. *J. Human Nutric. Diet.* 23:294-300, 2010.
44. Zuccotti, G.; Fabiano, V. y Dilillo, D. *J. Human Nutric. Diet.* 26:436-444, 2013.
45. Dickey, W. y Kearney, N. *Am. J. Gastroenterol.* 101:235-659, 2006.
46. Jenkins, D.; Thorne, M. y Wolever, T. *Am. J. Clin. Nutr.* 45:946-951, 1987.
47. Berti, C.; Riso, P. y Monti, L. *Eur. J. Nutr.* 43:198-204, 2004.
48. Caponio, F.; Summo, C. y Clodoveo, M. *Euro. Food. Res. Technol.* 223:135-39, 2008.
49. Zuccotti, G.; Fabiano, V. y Dilillo, D. *J. Human Nutric. Diet.* 26:436-444, 2013.
50. Shepherd, S y Gibson, P. *Human Nutric. Diet.* 26:349-58, 2013.
51. Hafstrom, I.; Ringe, B.; Von Zweigbergk, L.; Brannemark, S. y Nylander, I. *Am. J. Clin. Nutr.* 40(10):1175-1179, 2001.
52. Ejsing, M.; Josephsen, J.; Buschard, K. y Hansen, A. *Immunol. Scandinav. J.* 67(6):553-559, 2008.
53. Mojibian, M.; Chakir, H.; Lefebvre, D; Crookshank, J. y Keely, E. *Diabetes* 58(8):1789-1796, 2009.
54. Pastore, M.; Belloni, C.; Arcovio, C. y Bosi, E. *Endocrinol. Metabol. Clin. J.* 88(1):162-165, 2003.

55. Jonsson, T.; Olsson, S.; Ahrén, B.; Dole, A. y Lindeberg, S. *Endocrine Disorders* 5(10):1-7, 2005.
56. Soares, F.; Matoso, R.; Teixeira, L.; Menezes, Z. y Pereira, S. *J. Nutr. Bioch. J.* 24:1105-1111, 2013.
57. Zannini, E.; Miller-Jones, J. y Renzetti, S. *Annu. Rev. Food. Sci. Technol.* 3:227-245, 2012.
58. Sabanis, D. y Tzia, C. *Food Sci. Technol. Int.* 17:279-291, 2011.
59. Sciarini, L.; Ribotta, P.; León, A. y Pérez, G. *Int. J. Food Sci. Tech.* 45:2306-2312, 2010.
60. Lazaridou, A.; Duta, D.; Papageorgiou, M.; Belc, N. y Biliaderis, CG. *J. Food Eng.* 79:1033-47, 2007.
61. Krupa-Kozak, U.; Baczek, N. y Rosell, M. *Nutrient.* 5:4503-20, 2013.
62. Storck, C.; Zavareze, E.; Cardoso, M. y Rosell, C. *LWT-Food. Sci. Technol.* 53:346-54, 2013.
63. Cukelj, N.; Benkovic, M.; Lušic, D. *J Food Nutr. Res.* 51:242-53, 2012.
64. Korus, J.; Witczak, M.; Ziobro, R. y Juszcak, L. 23:988-95, 2009.
65. Sabanis, D.; Lebesi, D. y Tzia, C. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 60:174-90, 2009.
66. Sabanis, D.; Lebesi, D. y Tzia, C. *LWT-Food Sci Technol.* 42:1380-9, 2009.
67. Hamada, S.; Suzuki, K.; Aoki, N. y Suzuki, Y. *J. Cereal Sci.* 57:91-7, 2013.