

Patologías relacionadas con el gluten: un auténtico desafío para la seguridad alimentaria

Gluten-related pathologies: a true challenge for food safety

Eduardo GARCIA-CALVO, Aina GARCÍA-GARCÍA, Santiago RODRÍGUEZ, Rosario MARTÍN, Teresa GARCÍA

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.

Recibido: 12/julio/2024. Aceptado: 12/septiembre/2024.

RESUMEN

Introducción: El gluten se define como la fracción proteica obtenida en extractos etanólicos de granos de endospermos de cereales como trigo, cebada, centeno, espelta y kamut. Es ampliamente utilizado en la industria alimentaria, sin embargo, este componente puede causar reacciones adversas en personas sensibles.

Material y métodos: En este artículo de revisión se abordan las patologías relacionadas con el gluten, su tratamiento, el marco legislativo internacional sobre el contenido en gluten en alimentos y las medidas que se aplican en la industria alimentaria para proteger a los pacientes sensibles a este compuesto.

Patologías relacionadas con el gluten: Las patologías relacionadas con el gluten se dividen en tres grupos según su etiopatología. El primer grupo se corresponde con patologías de causa alérgica. El segundo incluye enfermedades de tipo autoinmune, dónde destaca la enfermedad celíaca, con una prevalencia global del 1 %. Esta patología se produce debido a la generación de anticuerpos dirigidos frente a péptidos deaminados de la gliadina (un componente del gluten transformado químicamente por enzimas intestinales) y a enzimas transglutaminasas endógenas. Esta respuesta inmune participa en la generación de un ambiente proinflamatorio que termina por destruir el tejido intestinal. Existe un tercer grupo de patologías, denominadas sensibilidad al gluten no celíaca, cuyo mecanismo molecular exacto es aún desconocido, pero

se piensa que los componentes de la inmunidad innata participan de manera fundamental.

Tratamientos y marco legislativo: Se han intentado desarrollar diversas alternativas para tratar estas patologías, pero ninguna ha demostrado un mejor coste-efectividad que la estricta adherencia a una dieta sin gluten. Esta dieta no sólo inhibe los síntomas, sino que estimula la regeneración del tejido intestinal, especialmente en niños. Para poder asegurar que estas personas puedan llevar a cabo una dieta libre de gluten, se ha desarrollado una legislación específica en diversos países.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca; Gluten; Dieta sin gluten; Seguridad alimentaria.

SUMMARY

Introduction: Gluten is the protein fraction obtained from ethanolic extracts of cereal grains such as wheat, barley, rye, spelt, and kamut. It is widely used in the food industry; however, this component can cause adverse reactions in prone individuals.

Materials and methods: A comprehensive review has been conducted on gluten-related pathologies, their treatment, the international legislative framework regarding gluten content in foods, and the measures applied in the food industry to protect patients non-tolerant to this compound.

Gluten-related pathologies: Gluten-related pathologies are divided into three groups based on their etiopathology. The first group corresponds to allergies. The second includes autoimmune diseases, with celiac disease being the most

Correspondencia:
Aina García-García
ainagarcia@ucm.es

prominent, having a global prevalence of 1 %. This pathology results from the generation of antibodies directed against deamidated gliadin (gluten peptides chemically modified by intestinal enzymes) and against endogenous transglutaminase enzymes. This immune response contributes to creating a pro-inflammatory environment that ultimately destroys intestinal tissue. There is a third group of pathologies called non-celiac gluten sensitivity, whose exact molecular mechanism is still unknown, but the components of innate immunity play a fundamental role.

Therapies and legislation: Various alternatives have been attempted to treat these pathologies, but none has proven to be more cost-effective than adhering to a strict gluten-free diet. This diet not only inhibits the symptoms of these pathologies but also stimulates the regeneration of intestinal tissue, especially in children. To ensure that sensitive individuals can follow a gluten-free diet, specific legislation has been developed in various countries worldwide.

KEYWORDS

Celiac disease; Gluten; Gluten-free diet; Food safety.

ABREVIATURAS

WDEIA: *Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*, anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo.

IL: Interleuquinas.

IgM: Inmunoglobulina M.

IgE: Inmunoglobulina E.

FcεRI: Receptor de alta afinidad por la fracción cristalizable de la IgE.

NKT: Célula *Natural Killer T*.

Th1: Célula o respuesta de tipo T *helper* 1.

Th2: Célula o respuesta de tipo T *helper* 2.

Th17: Célula o respuesta de tipo T *helper* 17.

CXCR3: Receptor de quimioquinas de tipo 3.

IL-15: Interleuquina 15.

IL-18: Interleuquina 18.

TLR: Receptor de tipo *Toll*.

CD: *Cluster de* diferenciación.

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

tTG2: Transglutaminasa tisular 2.

INF-γ: Interferon Gamma.

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa.

INTRODUCCIÓN

El gluten es la fracción proteica de granos de cereales como el trigo, cebada, centeno, espelta y kamut, que es insoluble en agua y soluble en disoluciones hidroalcohólicas. Su uso está muy extendido en la industria alimentaria, debido a que proporciona características funcionales como extensibilidad a las masas o consistencia a las salsas. Además, al ser termo-resistente, se puede utilizar como ingrediente en productos que se someten a tratamiento térmico. El gluten no sólo se usa como ingrediente en alimentos, sino también como excipiente de medicamentos y cosméticos. Sin embargo, contiene péptidos que pueden desencadenar respuestas patológicas en personas sensibles, como alergias, enfermedades autoinmunes como la celiaquía o sensibilidad al gluten no celíaca.

A pesar de que se han desarrollado muchas terapias farmacológicas para tratar las patologías relacionadas con el gluten, ninguna ha demostrado mayor efectividad que la adhesión estricta a una dieta sin gluten. Para ello, es necesario tomar medidas de prevención, control y trazabilidad en la industria, que garanticen que los productos comercializados como "sin gluten" contienen menos de 20 mg/kg de este compuesto, en cumplimiento de la legislación vigente.

El objetivo principal de esta revisión es analizar las patologías relacionadas con el gluten y el reto que suponen para la seguridad alimentaria. Comienza por plantear una definición adecuada del gluten. A continuación, se realiza, una exhaustiva revisión sobre las patologías relacionadas con el gluten, incluyendo su clasificación y mecanismos moleculares, destacando la descripción de la etiopatología de la enfermedad celíaca, la mejor estudiada. Se presentan los avances más relevantes en el tratamiento de estas enfermedades, incluyendo aproximaciones farmacológicas y dietéticas. Finalmente se analiza el marco legislativo internacional sobre el contenido en gluten de los alimentos y sobre cómo gestionar los peligros derivados de su presencia en la industria alimentaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio de revisión, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando la base de datos PubMed. Se emplearon palabras clave relacionadas con el tema de investigación, incluyendo términos MeSH específicos. Los artículos seleccionados fueron evaluados en cuanto a su calidad metodológica y relevancia para el objetivo del estudio. Los datos extraídos se sintetizaron y analizaron para proporcionar una visión completa del estado actual del conocimiento en el área investigada.

CARACTERÍSTICAS DEL GLUTEN

Gluten es el término general que define al conjunto de proteínas solubles en etanol que se encuentran en diferentes endospermos de cereales como el trigo, cebada, centeno, espelta y kamut¹. La definición aportada por el *Codex Alimentarius* se-

ñala, además, que se compone de proteínas insolubles en agua y disoluciones 0,5 M de cloruro sódico. Debido a estas características, el gluten es digerido lentamente y presenta una elevada permanencia en el intestino.

En 1924, Osborne desarrolló un método, que todavía se sigue utilizando, de clasificación de las proteínas vegetales mediante su extracción con diferentes disolventes. Según este método, las proteínas de trigo se pueden dividir según su solubilidad en las siguientes fracciones (Tabla 1): globulinas (solubles en soluciones salinas diluidas), albúminas (solubles en agua), prolaminas (solubles en etanol) y glutelinas (solubles en ácido acético)².

Tradicionalmente, las proteínas de gluten se han dividido en dos fracciones según su solubilidad en soluciones hidroalcohólicas. Las proteínas solubles en disoluciones hidroalcohólicas (habitualmente 60-70 % de etanol) se denominan gliadinas y las insolubles, glutelinas. Estas fracciones contienen proteínas estructuralmente relacionadas, con diferente solubilidad, derivada de la presencia de monómeros que se encuentran unidos por fuerzas no covalentes (gliadinas) o puentes disulfuro intercatenarios (glutelinas). Las glutelinas se vuelven solubles en disoluciones hidroalcohólicas mediante reacciones de reducción⁴. Las glutelinas son muy heterogéneas y se pueden separar mediante técnicas electroforéticas en doce fracciones según su peso molecular⁵. Las subunidades de glutelina se correlacionan con la calidad de los alimentos horneados⁴. Las gliadinas son polipéptidos monocatenarios y se clasifican por su movilidad electroforética a pH bajo en cuatro grupos: α , β , γ , ω -gliadinas⁶.

Las proteínas del gluten contienen muchos dominios repetitivos compuestos de secuencias homólogas de 6 a 8 aminoácidos, ricas en prolina (P) y glutamina (Q)⁷. Concretamente, en la estructura de la α -gliadina se encuentra un dominio central que contiene penta (PQQPY) y heptapéptidos (PQPQFP), que forman un característico péptido inmunogénico de 33 aminoácidos (33-mer), compuesto por seis epítopos que se superponen entre sí, y son importantes en la enfermedad celíaca⁸. Sin embargo, este péptido no aparece en todas las variedades de trigo⁹. Varios fragmentos de gliadinas y glutelinas están asociados con enfermedades como,

por ejemplo, las γ -gliadinas con la enfermedad celíaca¹⁰, mientras que las α/β , γ , $\omega 5$, $\omega 1,2$ -gliadinas y las subunidades de alto y bajo peso molecular de glutelina están implicadas en alergias al gluten¹¹.

PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL GLUTEN

Se han descrito varias enfermedades relacionadas con la exposición al gluten en personas sensibilizadas (Figura 1), que se pueden clasificar en tres grupos: alergias, enfermedades autoinmunes y sensibilidad al gluten no celíaca¹².

Patologías alérgicas

Las alergias relacionadas con el gluten también son conocidas como alergia al trigo, y presentan una prevalencia del 0,1 % en la población general¹³. Se desarrollan mediante un mecanismo patológico bien conocido con dos etapas: la fase de sensibilización y la fase efectora.

En la fase de sensibilización, las células dendríticas mucosales capturan, procesan y transportan los alérgenos a los ganglios linfáticos más cercanos, para promover la generación de células Th2 específicas, en un proceso regulado parcialmente por la interleuquina 4 (IL-4). La expansión clonal y la activación de las células Th2 específicas que producen IL-4 e IL-13 favorecen el cambio de clase en los anticuerpos de IgM a IgE en las células B. Los anticuerpos IgE específicos de alérgenos se unen a la superficie de las células efectoras (mastocitos y basófilos) a través del receptor de alta afinidad Fc ϵ RI de las IgE, lo que lleva a la sensibilización del paciente. También se genera en esta fase una reserva de memoria de células Th2 y células B específicas de alérgenos. Los basófilos y las células NKT (*Natural killer T*) también podrían representar una fuente temprana de IL-4¹⁴.

En la fase efectora, las nuevas exposiciones de los pacientes sensibilizados al alérgeno provocan su unión a las IgE ancladas a basófilos y mastocitos, lo que conduce a la liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina, proteasas, prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas responsables de los síntomas de la inflamación aguda. La acumulación de estos mediadores y la activación de células Th2 específicas,

Tabla 1. Fracciones proteicas de cereales

| Fracción | | Trigo | Centeno | Cebada | Avena | Maíz |
|------------|------------|-----------|------------|------------|---------|---------|
| Globulinas | | Edestina | | | | |
| Albúminas | | Leucosina | | | | |
| Gluten | Prolaminas | Gliadina | Secalina | Hordeína | Avenina | Zeína |
| | Glutelinas | Glutelina | Secalinina | Hordeinina | Avenina | Zeinina |

Fuente: Martín et al. 2011³.

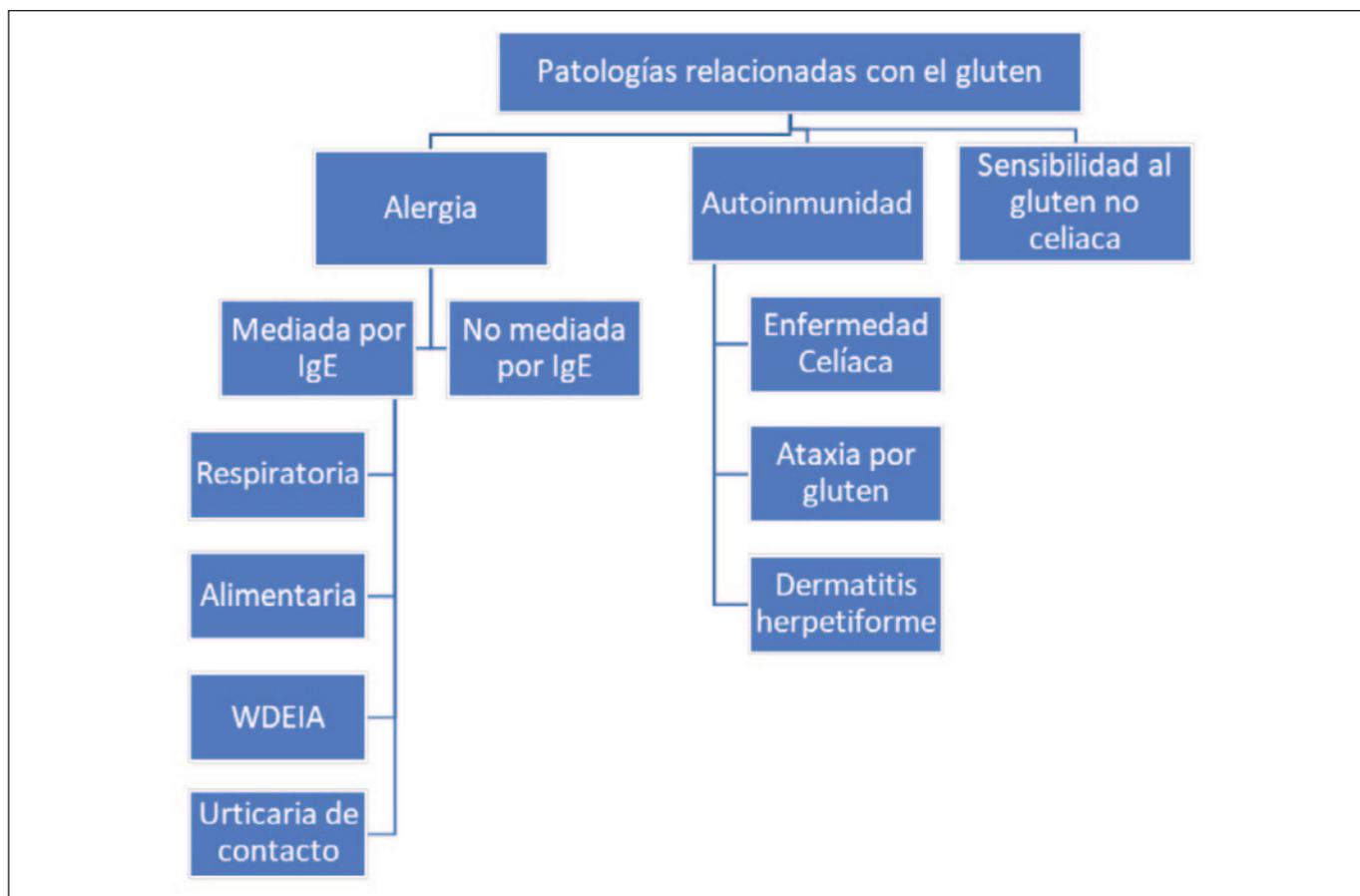


Figura 1. Clasificación de las diferentes patologías relacionadas con el gluten según su etiología. *WDEIA: *Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis*, anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo

en cooperación con las células linfoides innatas de tipo 2¹⁵, la eosinofilia y el reclutamiento de células con capacidad proinflamatoria, así como la producción de moco y el daño tisular, son responsables de las manifestaciones clínicas más graves y la inflamación crónica.

La alergia mediada por IgE incluye una serie de patologías clasificadas en función de la localización anatómica de sus síntomas: (a) alergia respiratoria, también conocida como el asma del panadero, con sintomatología bronquial¹⁶; (b) alergia alimentaria, con manifestación digestiva¹⁷; (c) anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de trigo (WDEIA, *Wheat-Dependant Exercise-Induced Anaphylaxis*), desencadenada por situaciones de estrés¹⁶ y (d) urticaria de contacto, con sintomatología dérmica¹³.

El trigo puede causar otro tipo de alergia que no está mediada por IgE. En esta patología se produce una respuesta Th2 exacerbada, con procesos inflamatorios que suelen ser órgano-específicos como la esofagitis, gastritis, gastroenteritis y colitis, todas ellas con un pronunciado componente eosinofílico¹⁸.

Patologías de etiología autoinmune

El segundo grupo de enfermedades relacionadas con el gluten son las patologías autoinmunes. La principal patología de este grupo es la enfermedad celíaca, y tiene una prevalencia del 1 % en la población general¹³.

Aunque se conocen muchos de los mecanismos moleculares que producen el daño intestinal en la enfermedad celíaca, todavía quedan otros por esclarecer (Figura 2). La ingestión de gluten por personas sensibilizadas da lugar a la digestión parcial de la gliadina, que interacciona con CXCR3 (receptor de quimioquinas 3) de los enterocitos, que estimula la liberación de zonulina¹⁹. Esto produce un incremento de la permeabilidad intestinal que facilita la translocación de péptidos de gliadina del lumen a la lámina propia, lo que estimula la secreción de mediadores de la inmunidad innata (IL-15 e IL-18) asociada a un reclutamiento neutrofílico²⁰. El debilitamiento de la barrera intestinal facilita el reclutamiento del complejo del receptor de tipo toll (TLR) 4-M2-CD14 por inhibidores de tripsina y α-amilasa, estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias²¹. Debido a la apoptosis de células intestinales mediada por la inmunidad innata, se produce la liberación

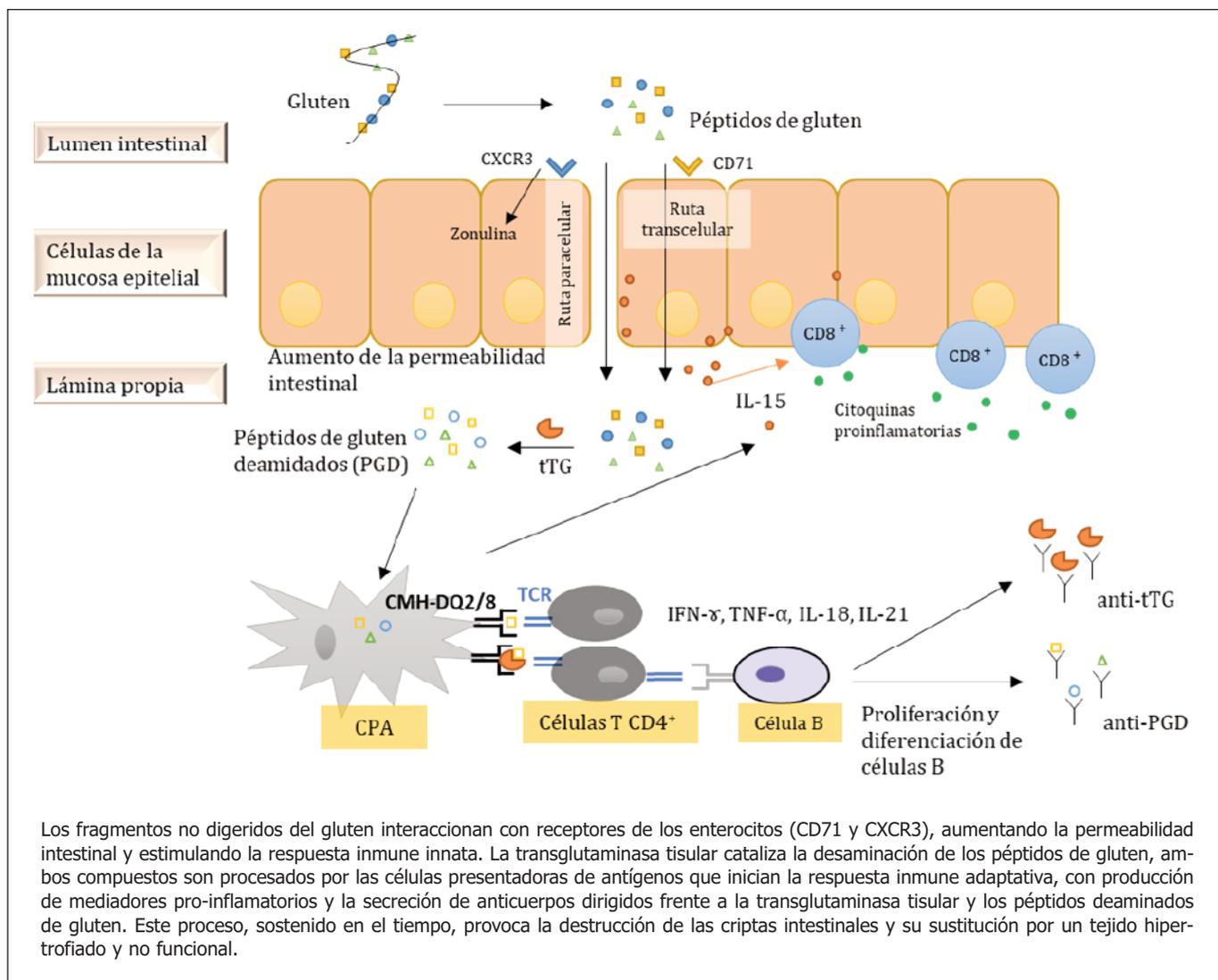


Figura 2. Respuesta inmune frente al gluten en la enfermedad celíaca

de transglutaminasa tisular intracelular (tTG), que provoca la desaminación parcial de los péptidos de gliadina¹². Dichos péptidos desaminados son presentados a través del haplotipo DQ2/8 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) a los linfocitos T ayudantes que, a su vez, estimulan la activación, diferenciación y expansión de los linfocitos B productores de anticuerpos IgM, IgG e IgA dirigidos frente a la tTG²². Además, los linfocitos T activados producen citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral o el interferón-gamma²³. La enteropatía se inicia debido a esta respuesta humoral sumada a la actividad de los linfocitos T citotóxicos. Los enterocitos dañados expresan fuertemente el transportador CD71 que estimula la retrotranscitosis²⁴. Se induce, a continuación, un incremento de la permeabilidad intestinal generando un ambiente proinflamatorio y estimulante del desarrollo celular, que da como resultado la aparición de criptas hiperplásicas que afectan a la absorción de nutrientes¹².

Existen otras enfermedades autoinmunes diferentes a la enfermedad celíaca y relacionadas con la ingestión de gluten. La ataxia por gluten es una enfermedad neurológica caracterizada por una pérdida irregular de células de Purkinje en todo el córtex cerebeloso, debido a la aparición de autoanticuerpos frente a estas células que pueden reconocer y reaccionar de forma cruzada con péptidos de gliadina en la circulación intestinal y, a través de un proceso de propagación de epítomos, generar anticuerpos anti gliadina²⁵.

También se han descrito patologías dermatológicas, como la dermatitis herpetiforme causada por la respuesta mediada por autoanticuerpos dirigidos frente a la tTG²⁶. Aunque esta última es la más común, también se han descrito otras patologías dérmicas relacionadas con el gluten como la psoriasis, pustulosis palmoplantar, estomatitis, vitiligo, angioedema hereditario, urticaria, vasculitis, dermatosis, dermatitis atópica, y alopecia²⁷.

Otras patologías

La sensibilidad al gluten no celíaca es el tercer grupo de enfermedades relacionadas con el gluten. La prevalencia está estimada en un 7 % en la población general¹³. Los mecanismos patológicos son desconocidos pero la inmunidad innata juega un papel muy importante²⁸. Los signos y síntomas son muy similares a otras patologías relacionadas con el gluten, la enfermedad de Crohn o el síndrome de intestino irritable. El haplotipo DQ2/8 y la expresión de IgG e IgA anti-gliadina están presentes solo en la mitad de los pacientes, y se observa un menor daño intestinal que en la enfermedad celíaca²⁹. Además de las fracciones del gluten, se han descrito otros componentes alimentarios que están relacionados con el desencadenamiento de esta patología, como son los inhibidores de amilasa y tripsina que son un tipo de albúmina presente en cereales y otras plantas, con una gran resistencia a la acción de las enzimas digestivas y con una alta permanencia en el intestino, que pueden activar receptores TLR, desencadenando respuestas inflamatorias³⁰. Debido a la falta de biomarcadores y criterios diagnósticos claros, esta patología se solía diagnosticar cuando se descartaban las anteriores. Actualmente se recomienda no seguir este criterio, sino llevar a cabo una exhaustiva observación de la aparición o desaparición de síntomas tras la eliminación del gluten en la dieta del paciente, seguida por una reintroducción paulatina del mismo³¹.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El desarrollo de un tratamiento farmacológico para las patologías relacionadas con el gluten ha sido un objetivo prioritario para grupos de investigación y el sector industrial. Una vía consiste en el uso de enzimas con capacidad hidrolítica del gluten, para eliminar su presencia en el intestino, como por ejemplo el uso de la enzima neprosina de la planta *Nepenthes ventrata*, que ha demostrado la capacidad de reducir en un 90% la presencia del péptido inmunogénico 33-mer en el intestino de animales de experimentación³².

Otra estrategia trataría de prevenir la absorción intestinal de péptidos relacionados con estas patologías, mediante la utilización de un polímero no absorbible, con capacidad de unirse al gluten, evitando así su degradación y la aparición de péptidos inmunogénicos³³. De forma análoga, en lugar de un polímero sintético, se pueden emplear anticuerpos aviares (IgY) con alta afinidad por el gluten, que han demostrado la capacidad de interrumpir su absorción en el tracto intestinal de animales de experimentación³⁴. Otra propuesta consistiría en el uso de antagonistas de la zonulina, un modulador de las uniones celulares entre enterocitos, que evitaría la permeabilidad intestinal inducida por la gliadina³⁵. La catálisis de la desaminación de péptidos del gluten por parte de enzimas tTG2 endógenas es central en la patología celíaca. Por este motivo se han desarrollado inhibidores de estas enzimas, como, la molécula ZED1227 que se une específicamente y bloquea el

centro activo de la tTG2. Se está realizando un ensayo clínico en fase 2b con este fármaco³⁶.

Una estrategia completamente diferente consistiría en la aplicación de inhibidores de la catepsina S, una cistein-proteasa que puede tener un importante papel en la degradación de antígenos a péptidos procesados para su presentación unidos al complejo CMH de clase II³⁷.

En diversos estudios se ha demostrado que las patologías relacionadas con el gluten provocan cambios en la microbiota intestinal que favorecen la colonización de patógenos, por lo que se ha propuesto la utilización de antibióticos³⁸ y probióticos³⁹ para reestablecer un equilibrio saludable en la composición de la microbiota intestinal.

Se han propuesto también otros abordajes, como la infección con helmintos intestinales (debido al efecto inmunomodulador que provocan) o nanopartículas unidas a gliadina. Otras aproximaciones más tradicionales incluyen la suplementación con enzimas pancreáticas o terapias antiinflamatorias basadas en aminosalicilatos, corticoides, análogos de nucleósidos o inhibidores de calcineurina. También se han aplicado trasplantes autólogos de células madre para regenerar el intestino dañado.

Finalmente, también se ha planteado el uso de interleuquinas recombinantes (IL-10), anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-15 y bloqueantes del receptor de quimioquinas CXC282-B³⁷.

TRATAMIENTO DIETÉTICO

A pesar de todos los intentos efectuados para desarrollar un tratamiento para estas patologías, la mejor alternativa para frenar los síntomas sigue siendo que las personas sensibles frente al gluten lleven una dieta libre de este compuesto. Además de la sintomatología típica de estas enfermedades, cuando estos pacientes se exponen al gluten se puede producir un agravamiento de la patología, acompañada de malnutrición o de un aumento de la posibilidad de padecer adenocarcinoma, melanoma, neoplasias esofágicas o linfoma no-Hodking⁴⁰. El aumento de la incidencia de estas patologías ha impulsado a la industria alimentaria a comercializar una mayor cantidad de productos sin gluten. En los Estados Unidos, este mercado supuso un beneficio de 15.500 millones de dólares en el año 2016, más del doble que 5 años antes⁴¹.

Una dieta sin gluten no solo inhibe los síntomas de estas patologías, si no que en la enfermedad celíaca se ha demostrado que permite la regeneración de los daños histológicos. Los niños que llevan una dieta estricta sin gluten son capaces de regenerar en solo dos años el tejido intestinal dañado⁴². Esta capacidad de recuperación va disminuyendo con la edad. En adultos, solo un tercio de los pacientes regeneran el tejido dañado en dos años, aunque a los 5 años, dos tercios presentan una recuperación de la mucosa intestinal⁴³. Sin em-

bargo, esta recuperación no se observa en personas a partir de los 60 años con una dieta sin gluten⁴⁴.

La regeneración tisular inducida por una dieta libre de gluten también se ha observado en pacientes sensibles, pero no celíacos⁴⁵. El empleo generalizado del gluten en la industria alimentaria debido a sus propiedades funcionales agrega complejidad a este desafío⁴⁶.

En los últimos años, se ha constatado que muchas personas no consumen productos con gluten siguiendo modas dietéticas. Diversos estudios han demostrado que seguir este tipo de restricciones dietéticas puede causar problemas de salud, ya que la mayoría de productos preparados sin gluten no se pueden comparar con sus análogos con gluten en características nutricionales. Además, es habitual que las personas que siguen una dieta sin gluten sin supervisión médica presenten un elevado consumo de grasas saturadas y carbohidratos, lo que puede conllevar un déficit de ácidos grasos esenciales, fibra, folatos, hierro, niacina, riboflavina y tiamina⁴⁷.

MARCO LEGISLATIVO INTERNACIONAL SOBRE EL CONTENIDO EN GLUTEN EN ALIMENTOS

A diferencia de otros alérgenos, y siguiendo las recomendaciones incluidas en la norma del *Codex Alimentarius* 118-1979, existe una amplia legislación internacional sobre la presencia de gluten en los alimentos.

En la Unión Europea, el Reglamento de Ejecución (UE) N° 828/2014 de la Comisión del 30 de julio sobre los requisitos para la información al consumidor sobre la ausencia o reducción de gluten en los alimentos, establece que la declaración «sin gluten» solamente podrá utilizarse cuando los alimentos, tal como se venden al consumidor final, no contengan más de 20 mg/kg de gluten y la declaración «muy bajo en gluten» solamente podrá utilizarse cuando alimentos que consistan en trigo, centeno, cebada, avena o sus variedades híbridas, o que contengan uno o más ingredientes hechos a partir de estos cereales, que se hayan procesado específicamente para reducir su contenido de gluten, no contengan más de 100 mg/kg de gluten en el alimento tal como se vende al consumidor final.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha definido el término "sin gluten" para su uso voluntario en alimentos que carecen de gluten. Cualquier presencia de gluten en los alimentos etiquetados como sin gluten debe ser inferior a 20 mg/kg, según el *Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act*.

En Canadá, las autoridades sanitarias consideran que los alimentos sin gluten son aquellos que contienen niveles de gluten que no exceden los 20 mg/kg como resultado de una contaminación cruzada. Con respecto a la avena se permite el uso del etiquetado "sin gluten" para la avena certificada sin gluten⁴⁸.

La legislación actual de Australia y Nueva Zelanda es la más estricta. El Código de Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelanda, en el estándar 1.2.7 establece que para que un alimento se etiquete como "sin gluten", no debe contener: gluten detectable; avena o sus productos derivados; cereales que contengan gluten que puedan haber sido malteados, o sus productos derivados. Para la afirmación "gluten no detectable", el límite se estableció en 3 mg/kg.

En México, las órdenes ejecutivas NOM-247-SSA1-2008 y NOM-051-SCFI/SSA1-2010 establecen que los alimentos que contengan granos de trigo, cebada, centeno o derivados deben etiquetarse con la mención "este producto contiene gluten".

En Argentina, las leyes federales 26.588 y 270.196, específicas para la enfermedad celíaca, declaran esta patología como enfermedad de interés nacional, regulando no solo cuestiones de seguridad alimentaria sino también aspectos sociales. Esta normativa estableció un límite de gluten de 10 mg/kg para que un producto se etiquete como "sin gluten", incluyendo un logotipo específico.

En Brasil, la ley federal 10674/2003, estableció que todos los alimentos deben incluir en su etiqueta y envase la indicación "contiene gluten" o "no contiene gluten". La legislación brasileña fijó el límite de 20 mg/kg del *Codex Alimentarius* para los alimentos que no lo contienen.

En China, la Ley de Alimentos GB/T23779 de 2009 de la Administración General de Supervisión de Calidad, Inspección y Cuarentena (AQSIQ), establece un límite máximo de 20 mg/kg para poder utilizar la mención "sin gluten" en el etiquetado. Sin embargo, esta regulación no se aplica en alimentos destinados a la importación.

En la ley japonesa, se establece que cualquier alimento que contenga proteínas alergénicas superiores a 10 mg/kg debe ser etiquetado con la mención "contiene alérgenos"⁴⁹.

El Reglamento (CE) N° 852/2004 relativo a la higiene de los productos alimenticios, establece que, en la gestión de la inocuidad de los alimentos producidos por las empresas alimentarias, deben aplicarse los sistemas de autocontrol basados en los principios del Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC). Durante el análisis de peligros se puede incluir como peligro químico, y aplicable a todas las etapas de la elaboración de un producto, la contaminación cruzada por presencia de ingredientes alergénicos, como el gluten, con una gravedad calificada normalmente como media.

Para garantizar que aquellos alimentos etiquetados como "sin gluten" cumplen con el límite legislativo de 20 mg/kg, los fabricantes deberán tener presente un código de Buenas Prácticas de Fabricación que implique utilizar equipos específicos para la fabricación de estos productos "sin gluten", o proceder a la limpieza exhaustiva de los equipos previa a su uso. En caso de compartir en la misma línea de producción la elaboración de productos sin gluten con otros, es conveniente

proceder a la elaboración de estos en primer lugar, para evitar contaminaciones cruzadas con harinas o materias primas que contengan gluten. Se deben evitar las corrientes de aire dentro de la zona de fabricación y envasado, y se procederá a homologar a los proveedores. Asimismo, se recomienda no utilizar harinas de trigo, cebada, centeno, avena o similares. Por último, los productos finales se mantendrán totalmente separados de cualquier otro producto que pueda suponer una fuente de contaminación⁵⁰.

Además, la Asociación de Sociedades de Celíacos de Europa permite el uso del logo de la Marca Registrada "Espiga Barrada" a aquellas empresas que superen el proceso de certificación gestionado por las asociaciones nacionales de celíacos, FACE (Federación de Alérgicos y Celíacos de España) en España. La certificación se basa en el análisis de los niveles de gluten de productos tal y como se venden al consumidor, realizados por laboratorios certificados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) o instituciones europeas equivalentes, para las normas 17025:2017 y 17065:2012 (UNE-EN ISO/IEC) y, un control anual del sistema de APPCC de la empresa candidata por parte de FACE.

CONCLUSIONES

Actualmente, la detección y trazabilidad de alérgenos y sustancias relacionadas (como el gluten) se ha convertido en una preocupación central en la industria de alimentos y bebidas debido a: (a) la demanda de los consumidores de información accesible, clara y precisa en las etiquetas; (b) la creciente preocupación social sobre salud y nutrición; (c) una creciente prevalencia de enfermedades relacionadas con los alimentos (como resultado de un mejor diagnóstico y conocimiento sobre su patogénesis); y (d) el consumo de nuevos alimentos e ingredientes derivados de un mercado competitivo y globalizado.

Esta situación representa un desafío continuo para la ciencia de los alimentos, que ha exigido el diseño y desarrollo de nuevos sistemas de trazabilidad del gluten con límites de detección y cuantificación cada vez más estrictos. Los nuevos desarrollos se centrarán no solo en reducir los límites de detección del gluten, sino también en identificar aquellos componentes que son capaces de desencadenar enfermedades relacionadas con el gluten.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante el proyecto PID2021-122925OB-I00.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2419-26 DOI: 10.1056/NEJMc1113994.
2. Liang K, Zhang L, Zeng J, Gao H, Ma H. Effects of different freezing temperatures on the molecular structure of gluten proteins.

Journal of Food Measurement and Characterization. 2024; 18(3):2259–67 DOI : 10.1007/s11694-023-02305-9.

3. Martín M, Cacho JF, Cepeda A, Martín F, Prieto I. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con la enfermedad celíaca y los problemas que plantean las técnicas analíticas para el control del contenido de gluten en los alimentos. AESAN, 2010.
4. Shewry PR, Halford NG, Tatham AS, Popineau Y, Lafiandra D, Belton PS. The high molecular weight subunits of wheat glutenin and their role in determining wheat processing properties. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2003;45:219-302 DOI: 10.1016/s1043-4526(03)45006-7.
5. Cebolla Á, Moreno M, Coto L, Sousa C. Gluten immunogenic peptides as standard for the evaluation of potential harmful prolamins content in food and human specimen. *Nutrients*. 2018;10(12):1927 DOI: 10.3390/nu10121927.
6. Watry H, Zerkle A, Laudencia-Chinguanco D. Modified acid-PAGE method for rapid screening and phenotyping of wheat gliadin mutant lines. *MethodsX*. 2020;7:100858 DOI: 10.1016/j.mex.2020.100858.
7. Shewry P. What is gluten—why is it special? *Frontiers in Nutrition*. 2019;6:101 DOI: 10.3389/fnut.2019.00101.
8. Ozuna CV, Iehisa JCM, Giménez MJ, Alvarez JB, Sousa C, Barro F. Diversification of the celiac disease α -gliadin complex in wheat: a 33-mer peptide with six overlapping epitopes, evolved following polyploidization. *The Plant Journal*. 2015;82(5):794-805 DOI: 10.1111/tpj.12851.
9. Schalk K, Lang C, Wieser H, Koehler P, Scherf KA. Quantitation of the immunodominant 33-mer peptide from α -gliadin in wheat flours by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Scientific Reports*. 2017;7(1):45092 DOI: 10.1038/srep45092.
10. Balakireva A, Zamyatnin A. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients*. 2016;8(10):644 DOI: 10.3390/nu8100644.
11. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergology International*. 2015; 64(4):332-43 DOI: 10.1016/j.alit.2015.06.009.
12. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):142 DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
13. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012;10:13 DOI: 10.1186/1741-7015-10-13.
14. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunological Reviews*. 2017;278(1):219-36 DOI: 10.1111/imr.12555.
15. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(3):626-35 DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.

16. Al Badri FM, Baatjies R, Jeebhay MF. Assessing the health impact of interventions for baker's allergy and asthma in supermarket bakeries: a group randomised trial. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2020;93(5):589-99 DOI: 10.1007/s00420-019-01511-7.
17. Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, et al. Pathogenesis of celiac disease and other gluten related disorders in wheat and strategies for mitigating them. *Frontiers in Nutrition*. 2020;7 DOI: 10.3389/fnut.2020.00006.
18. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *Journal of Asthma and Allergy*. 2016;13 DOI: 10.2147/jaa.s81550.
19. Gao X, Wen L, Li H, Wang R, Yin J. Genetic variation at the interleukin-18 locus is associated with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in the Han Chinese population. *Gene*. 2020;737:144462 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144462.
20. Hollon J, Puppa E, Greenwald B, Goldberg E, Guerrero A, Fasano A. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015;7(3):1565-76 DOI: 10.3390/nu7031565.
21. Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(3):425-35 DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.001.
22. Stammaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Seminars in Immunology*. 2015;27(5):343-52 DOI: 10.1016/j.smim.2015.11.001.
23. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, Riccioni ME, Newton EE, Landolfi R, et al. The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:1-10 DOI: 10.1155/2015/123653.
24. Schumann M, Richter JF, Wedell I, Moos V, Zimmermann-Kordmann M, Schneider T, et al. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008;57(6):747-54 DOI: 10.1136/gut.2007.136366.
25. H Newrick L, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Recognition and management of rapid-onset gluten ataxias: case series. *Cerebellum Ataxias*. 2021;8(1):16 DOI: 10.1186/s40673-021-00139-z.
26. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clinical and experimental dermatology*. 2019;44(7):728-31 DOI: 10.1111/ced.13992.
27. Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL. Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(3):281-8 DOI: 10.1111/ijd.15098.
28. Volta U, De Giorgio R, Caio G, Uhde M, Manfredini R, Alaedini A. Nonceliac wheat sensitivity: an immune-mediated condition with systemic manifestations. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019;48(1):165-82 DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.012.
29. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac gluten sensitivity: a review. *Medicina*. 2019;55(6):222 DOI: 10.3390/medicina55060222.
30. Biesiekierski JR. What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32:78-81 DOI: 10.1111/jgh.13703.
31. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients*. 2015;7(6):4966-77 DOI: 10.3390/nu7064966.
32. Del Amo-Maestro L, Mendes SR, Rodríguez-Banqueri A, Garzon-Flores L, Girbal M, Rodríguez-Lagunas MJ, et al. Molecular and in vivo studies of a glutamate-class prolyl-endopeptidase for coeliac disease therapy. *Nature Communications*. 2022;13(1):4446 DOI: doi.org/10.1038/s41467-022-32215-1.
33. McCarville JL, Nisemblat Y, Galipeau HJ, Jury J, Tabakman R, Cohen A, et al. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e109972 DOI: 10.1371/journal.pone.0109972.
34. Gujral N, Suh JW, Sunwoo HH. Effect of anti-gliadin IgY antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin. *BMC Immunology*. 2015;16(1) DOI: 10.1186/s12865-015-0104-1.
35. Leffler DA, Kelly CP, Green PHR, Fedorak RN, Dimarino A, Perrow W, et al. Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311-9.e6 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.008.
36. Büchold C, Hils M, Gerlach U, Weber J, Pelzer C, Heil A, et al. Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *Cells*. 2022;11(10):1667 DOI: 10.3390/cells11101667.
37. Kurada S, Yadav A, Leffler DA. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. *Expert Review in Clinical Pharmacology*. 2016;9(9):1211-23 DOI: 10.1080/17512433.2016.1200463.
38. Chang MS, Minaya MT, Cheng J, Connor BA, Lewis SK, Green PHR. Double-Blind Randomized Controlled Trial of Rifaximin for Persistent Symptoms in Patients with Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(10):2939-46 DOI: 10.1007/s10620-011-1719-6.
39. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, Corso L, Cheriavsky AC, Bellavite FP, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2013;47(2):139-47 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827759ac.
40. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond. *Nutrients*. 2021;13(11):3993 DOI: 10.3390/nu13113993.
41. Niland B, Cash BD. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterology and Hepatology*. 2018;14(2):82-91.
42. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(3):459-63 DOI: 10.1309/evxt-851x-whlc-rlx9.
43. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu T-T, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1412-20 DOI: 10.1038/ajg.2010.10.

44. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Inchingolo CD, Monardo E, et al. Endoscopic and histological findings in the duodenum of adults with celiac disease before and after changing to a gluten-free diet: a 2-year prospective study. *Endoscopy*. 2006;38(7):702-7 DOI: 10.1055/s-2006-925178.
45. Palmieri B, Vadala' M, Laurino C. Gluten-free diet in non-celiac patients: beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. 2019;65(2):153-62 DOI : 10.23736/S1121-421X.18.02519-9.
46. Zhang H, Lv S, Jin C, Ren F, Wang J. Wheat gluten amyloid fibrils: Conditions, mechanism, characterization, application, and future perspectives. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;253:126435 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126435.
47. Thompson T, Dennis M, Higgins LA, Lee AR, Sharrett MK. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2005;18(3):163-9 DOI: 10.1111/j.1365-277x.2005.00607.x.
48. Scherf KA, Poms RE. Recent developments in analytical methods for tracing gluten. *Journal of Cereal Science*. 2016;67:112-22 DOI: 10.1016/j.jcs.2015.08.006.
49. Akiyama H, Imai T, Ebisawa M. Japan food allergen labeling regulation—history and evaluation. Elsevier; 2011. p. 139-71.
50. Directrices para el desarrollo de un sistema APPCC en el sector de la pastelería (2013). *Comunidad de Madrid*. <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/appcc-empresa-alimentaria>.