Artículo de revisión

Relación del gluten con génesis y fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas

Relationship between gluten and the genesis and pathophysiology of neurodegenerative diseases

Piedad Elizabeth Acurio Padilla[1*] https://orcid.org/0000-0003-2274-5444

Paco Israel Zapata Quishpe[1] https://orcid.org/0009-0007-0933-4284

Fernanda Latorre Barragán[1] https://orcid.org/0000-0002-9280-705X

Olivia Elizabeth Altamirano Guerrero[1] https://orcid.org/0000-0002-7613-5329

[1] Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.piedadacurio@uniades.edu.ec

RESUMEN

El gluten, una proteína presente en varios cereales, se asocia con respuestas inmunológicas patológicas en individuos susceptibles, particularmente en aquellos con enfermedad celíaca. La inflamación generada por la sensibilidad al gluten puede afectar tanto el intestino como el sistema nervioso central, sugiriendo un vínculo potencial con enfermedades neurodegenerativas. Este estudio tuvo como objetivo interpretar la relación del gluten con la génesis y la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas a través de una revisión bibliográfica. Se

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed para identificar artículos científicos publicados entre 2001 y 2024 en inglés y español. Se utilizaron las palabras clave "GLUTEN AND PATHOPHYSIOLOGY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES". Se revisaron siete estudios clave. Los hallazgos sugieren que el gluten puede desencadenar procesos inflamatorios que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y contribuyendo a la neuroinflamación y neurodegeneración. Se observó una asociación entre el consumo de gluten y la exacerbación de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson, así como trastornos psiquiátricos. Factores externos como el estrés crónico pueden agravar la inflamación inducida por el gluten. Se concluye que el gluten tiene una relación directa con la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en pacientes con enfermedad celíaca. La inflamación crónica resultante de la sensibilidad al gluten puede acelerar la neurodegeneración. Es crucial seguir investigando el eje intestino-cerebro y desarrollar intervenciones dietéticas y terapéuticas que mitiguen estos efectos, integrando estrategias como dietas libres de gluten y el uso de probióticos para mantener la salud del microbioma intestinal.

Palabras clave: Gluten; enfermedades neurodegenerativas; inflamación; permeabilidad intestinal; eje intestino-cerebro.

ABSTRACT

Gluten, a protein found in various cereals, is associated with pathological immune responses in susceptible individuals, particularly those with celiac disease. The inflammation generated by gluten sensitivity can affect both the intestine and the central nervous system, suggesting a potential link to neurodegenerative diseases. This study aimed to interpret the relationship between gluten and the genesis and pathophysiology of neurodegenerative diseases through a literature review. An

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

exhaustive search was conducted in the PubMed database to identify scientific articles published between 2001 and 2024 in English and Spanish. The keywords "GLUTEN AND PATHOPHYSIOLOGY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES" were used. Seven key studies were reviewed. The findings suggest that gluten can trigger inflammatory processes that increase the permeability of the blood-brain barrier, contributing to neuroinflammation and neurodegeneration. An association was observed between gluten consumption and the exacerbation of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as psychiatric disorders. External factors such as chronic stress can aggravate the inflammation induced by gluten. It is concluded that gluten has a direct relationship with the pathophysiology of neurodegenerative diseases, especially in patients with celiac disease. The chronic inflammation resulting from gluten sensitivity can accelerate neurodegeneration. It is crucial to continue investigating the gut-brain axis and to develop dietary and therapeutic interventions that mitigate these effects, integrating strategies such as gluten-free diets and the use of probiotics to maintain the health of the intestinal microbiome.

Keywords: Gluten; neurodegenerative diseases; inflammation; intestinal permeability; gut-brain axis.

Recibido: 16/08/2024

Aceptado: 23/09/2024

Introducción

Este estudio es importante porque explora la posible conexión entre la ingesta de gluten y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. A través de una revisión exhaustiva de la literatura existente, se busca comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales el gluten podría influir en la neurodegeneración, así como identificar posibles factores de riesgo y estrategias de intervención dietética. Dado el creciente interés en la dieta como un factor modificable en la prevención y manejo de enfermedades crónicas, este estudio podría proporcionar información valiosa para el desarrollo de nuevas terapias y recomendaciones dietéticas que mejoren la calidad de vida de las personas afectadas por estas condiciones debilitantes.

Los antecedentes investigativos indican que el consumo de productos sin gluten está creciendo como un hábito alimenticio entre la población general. La percepción errónea de que evitar el gluten mejora la salud o que el gluten es tóxico para los humanos está llevando a que muchas personas adopten dietas sin gluten sin justificación médica. Actualmente, solo a los pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca se les recomienda seguir una dieta estricta sin gluten de por vida. De igual manera, los pacientes con alergia al trigo mediada por IgE deben evitar el trigo en todas sus formas.[1]

El gluten es un componente dietético común con una estructura proteica compleja. En personas genéticamente predispuestas, puede desencadenar una respuesta inmune, resultando en la enfermedad celíaca. También se ha asociado con la sensibilidad al gluten no celíaca y el síndrome del intestino irritable debido a la alergia al trigo. Una dieta sin gluten es eficaz para tratar estas condiciones, pero puede causar deficiencias de micronutrientes y minerales, y un desequilibrio de macronutrientes con mayor ingesta de azúcar y lípidos. Su reciente popularidad ha aumentado la disponibilidad y el costo de los productos sin gluten.[2]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

La enfermedad celíaca, la sensibilidad al gluten no celíaca y la alergia al trigo son tres de las principales afecciones relacionadas con el consumo de alimentos que contienen trigo y gluten, los cuales desencadenan los síntomas. Diferenciar entre estas condiciones puede ser un desafío.[3]

Se sabe que los trastornos del movimiento están asociados con varias enfermedades autoinmunes, como la corea de Sydenham, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococos, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, sensibilidad al gluten y encefalopatías paraneoplásicas y autoinmunes. Los temblores, la distonía, la corea, el balismo, las mioclonías, el parkinsonismo y la ataxia pueden ser la manifestación inicial e incluso única de estas enfermedades autoinmunes. Aunque se han identificado anticuerpos dirigidos contra varios componentes celulares del sistema nervioso central, los mecanismos patogénicos de estos trastornos del movimiento autoinmunes aún no se comprenden completamente.[4]

El parkinsonismo puede aparecer y complicar enfermedades autoinmunes tanto sistémicas como específicas de órganos. Aunque es una comorbilidad poco común, es importante para los médicos porque afecta la calidad de vida de los pacientes. En enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y el síndrome de Sjögren, los casos de parkinsonismo se atribuyen a la enfermedad subyacente y sus mecanismos, como la vasculitis cerebral o los complejos inmunes. En los trastornos neurológicos autoinmunes mediados por anticuerpos, el parkinsonismo generalmente es una manifestación de cada trastorno y se debe a la acción de la inmunidad humoral y celular en áreas del cerebro como los ganglios basales. Dependiendo de la fisiopatología, la inmunoterapia puede ser efectiva, mientras que las terapias específicas para el Parkinson suelen ser menos eficaces.[5]

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

En este contexto investigativo, la presente revisión bibliográfica tuvo como objetivo interpretar la relación del gluten con la génesis y la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed para identificar artículos científicos relevantes publicados entre los años 2001 y 2024. La búsqueda se centró en estudios en inglés y español que investigaran la relación entre el gluten y la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Se utilizaron las palabras clave "GLUTEN AND PATHOPHYSIOLOGY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES" para asegurar la inclusión de estudios que aborden diversas facetas de este tema.

El proceso de búsqueda incluyó la revisión de títulos y resúmenes para identificar estudios pertinentes. Aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron seleccionados para una revisión detallada del texto completo. Se excluyeron estudios que no abordaban directamente la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas, así como aquellos que no proporcionaban datos empíricos o revisiones sistemáticas relevantes.

Para el análisis de los datos, se recopiló información sobre los diseños de los estudios, las poblaciones investigadas, los métodos utilizados para evaluar la exposición al gluten y los resultados relacionados con la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Se prestó especial atención a los mecanismos biológicos propuestos, las evidencias clínicas y las posibles limitaciones de los estudios revisados.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Los resultados de esta revisión se sintetizaron para proporcionar una visión integral de la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas, destacando tanto las conclusiones consistentes como las discrepancias encontradas en la literatura. Esta revisión pretendió ofrecer una base sólida para futuras investigaciones y contribuir a una mejor comprensión de cómo el gluten podría influir en la fisiopatología de estas enfermedades.

Resultados

Se identificaron y revisaron siete artículos que cumplían con los criterios establecidos. A continuación, se presenta un resumen y comentario de cada uno de los estudios, destacando los aspectos más relevantes para la comprensión de la relación entre el gluten y la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.

- Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012 Jul;27(8):935-46. https://10.1002/mds.25011.[4]

Este estudio revisa la asociación entre los trastornos del movimiento y diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la corea de Sydenham, los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con estreptococos, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, sensibilidad al gluten, encefalopatías paraneoplásicas y autoinmunes. Los autores señalan que los temblores, distonía, corea, balismo, mioclonías, parkinsonismo y ataxia pueden ser manifestaciones iniciales y a veces únicas de estas enfermedades autoinmunes. Aunque se han identificado anticuerpos dirigidos contra varios componentes celulares del sistema nervioso central, los mecanismos patogénicos aún no se comprenden completamente.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

El reconocimiento clínico temprano de estos trastornos es crucial, ya que muchos pacientes responden favorablemente a la inmunoterapia o a modificaciones dietéticas, especialmente cuando se diagnostican precozmente. Este artículo subraya la importancia de considerar las enfermedades autoinmunes como un posible origen de los trastornos del movimiento y sugiere que, en casos de sensibilidad al gluten, la dieta libre de gluten podría mejorar los síntomas neurológicos.

- Julio-Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders--a controversial association. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Nov;40(10):1187-201. https://10.1111/apt.12950.[6]

Este estudio revisa la evidencia que vincula la disfunción de la barrera intestinal con el desarrollo de trastornos del sistema nervioso central (SNC). La investigación destaca cómo la barrera intestinal restringe la entrada de toxinas, patógenos y antígenos, modulando la expresión de compuestos neuroactivos, y cómo la comunicación entre el intestino y el cerebro puede influir en la fisiopatología del SNC. Se realizó una búsqueda en PubMed con términos relacionados a la permeabilidad intestinal y los trastornos del SNC, incluyendo esquizofrenia, autismo, estrés, ansiedad, depresión y neurodegeneración.

Los resultados mostraron que, en estudios tanto clínicos como en modelos animales, aproximadamente la mitad de los informes sobre esquizofrenia y trastornos del espectro autista reportaron un aumento en la permeabilidad intestinal y daño en la mucosa comparado con controles sanos. En concreto, hasta el 43 % de los niños con trastornos del espectro autista y hasta el 35% de los pacientes con esquizofrenia mostraron excreción urinaria anormalmente alta de marcadores de permeabilidad intestinal. Sin embargo, otros estudios no

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

encontraron diferencias significativas. En el caso de los trastornos del espectro autista, algunos informes sugieren que dietas sin gluten y sin caseína podrían normalizar la relación lactulosa/manitol, aunque no existen estudios controlados adecuadamente que demuestren mejoras en los síntomas conductuales tras estas intervenciones dietéticas.

Las conclusiones del estudio subrayan que la evidencia de una permeabilidad intestinal alterada en individuos con trastornos del SNC es limitada y no concluyente. Además, aún no se ha demostrado la eficacia de tratar la barrera intestinal como una estrategia para abordar los aspectos neurológicos y conductuales de los trastornos del SNC, señalando la necesidad de más investigación en este campo. Este artículo es particularmente relevante para nuestro estudio al resaltar la posible implicación de la permeabilidad intestinal en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, lo cual puede estar influenciado por la ingesta de gluten.

- Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Cardona D, Hone AJ, Molina-Torres G, Sánchez-Labraca N, Roman P. Opioid system influences gut-brain axis: Dysbiosis and related alterations. *Pharmacol Res*. 2020 Sep;159:104928. https://10.1016/j.phrs.2020.104928.[7]

Este artículo revisa el impacto del sistema opioide en los trastornos y patologías del sistema nervioso central (SNC), destacando la influencia del eje intestino-cerebro. Se señala que los opioides, ampliamente usados para tratar el dolor crónico, pueden llevar a tolerancia, dependencia y adicción, constituyendo un serio problema de salud pública. Además, se resalta que los péptidos opioides derivados de alimentos, como las exorfinas del gluten, tienen efectos perjudiciales en patologías como la enfermedad celíaca.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

La revisión aborda cómo el sistema opioide puede influir en trastornos como el síndrome del espectro autista, indicando que la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro está alterada en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. La presencia de receptores opioides en el tracto digestivo y el SNC sugiere que tanto los fármacos opioides como las exorfinas modulan el eje intestino-cerebro. La morfina, por ejemplo, ha mostrado efectos disbióticos sobre la microbiota y aumenta la permeabilidad intestinal, facilitando la translocación bacteriana. Además, ciertos componentes bacterianos pueden modificar la expresión de receptores opioides a nivel central, incrementando la sensibilidad al dolor.

El artículo también menciona que estrategias basadas en probióticos han mostrado mejoras en los síntomas del autismo y la enfermedad de Parkinson, subrayando la posible relevancia de la microbiota intestinal en la modulación del sistema opioide y su impacto en el SNC. Este estudio es relevante para nuestra investigación al sugerir que el gluten, a través de las exorfinas, podría influir en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas mediante la modulación del eje intestino-cerebro, añadiendo una dimensión crucial a nuestra comprensión de estos trastornos.

- Della Nave R, Foresti S, Tessa C, Moretti M, Ginestroni A, Gavazzi C, Guerrini L, Salvi F, Piacentini S, Mascalchi M. ADC mapping of neurodegeneration in the brainstem and cerebellum of patients with progressive ataxias. Neuroimage. 2004 Jun;22(2):698-705. https://10.1016/j.neuroimage.2004.01.035.[8]

Este estudio explora el uso del análisis de mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC) derivados de imágenes de resonancia magnética (RM) ponderadas por difusión para evaluar el daño cerebral en enfermedades de la sustancia blanca

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

y gris, específicamente en pacientes con ataxias degenerativas. Se examinaron 28 pacientes y 26 controles de la misma edad utilizando imágenes de RM ponderadas en T1, T2 y difusión. Entre los pacientes, 24 tenían enfermedades hereditarias probadas genéticamente, incluidas la ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1), tipo 2 (SCA2) y la ataxia de Friedreich (AF), mientras que cuatro pacientes tenían ataxia cerebelosa pura de inicio adulto esporádico, tres de las cuales eran idiopáticas y una relacionada con la intolerancia al gluten.

Las mediciones de áreas y estructuras del SNC en la fosa craneal posterior permitieron clasificar a los pacientes en tres categorías morfológicas: atrofia olivopontocerebelosa (OPCA), atrofia espinal (SA) y atrofia cerebelosa cortical (CCA). Los pacientes con OPCA mostraron aumentos significativos en la difusividad media (D) en la médula, los pedúnculos cerebelosos medios y la sustancia blanca peridentada, así como en los percentiles 25 y 50 en los histogramas de D del tronco encefálico y el cerebelo. El grupo CCA mostró un aumento de los percentiles 25 y 50 en los histogramas de D del tronco encefálico y el cerebelo, mientras que el grupo AS mostró un aumento de D solo en la médula. Se observó una correlación significativa entre la gravedad clínica, evaluada con la Escala de Valoración Clínica de Ataxias Hereditarias (IACRS), y el percentil 50 del valor D en el histograma del tronco encefálico y el cerebelo en pacientes con SCA1 o SCA2.

Este estudio demuestra que la RM de difusión puede revelar patrones variables de aumento de D en el tronco encefálico, cerebelo y hemisferios cerebrales en ataxias degenerativas, que coinciden con la distribución conocida de los cambios neuropatológicos. La inclusión de un caso de intolerancia al gluten resalta la relevancia potencial del gluten en la fisiopatología de estas ataxias, sugiriendo que la intolerancia al gluten puede contribuir al daño neurológico en ciertos casos de

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

ataxia. Este hallazgo apoya la importancia de seguir investigando la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas.

- Cellini E, Nacmias B, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Serio A, Calabrò A, Renzi D, Sorbi S. Genetic and clinical analysis of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansion in Italy. *Arch Neurol*. 2001 Nov;58(11):1856-9. https://10.1001/archneur.58.11.1856.(9)

Este estudio se centra en las ataxias espinocerebelosas (SCA), un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos causados por expansiones de repeticiones tripletes en genes específicos. En particular, se analiza la ataxia espinocerebelosa tipo 8 (SCA8), caracterizada por una ataxia cerebelosa pura con progresión lenta, vinculada a expansiones de repeticiones CTA/CTG.

El objetivo del estudio fue realizar un análisis de expansión de repeticiones SCA8 en un grupo de pacientes con ataxia para determinar la prevalencia de esta mutación y establecer la frecuencia de estas repeticiones en un grupo control amplio. Se examinó clínicamente y se analizó genéticamente a 167 pacientes con ataxia hereditaria esporádica, autosómica dominante y recesiva, además de 161 sujetos de control y 125 pacientes con trastornos psiquiátricos.(16)

Los resultados mostraron expansiones anormales de CTA/CTG en 5 pacientes con ataxia, de los cuales 3 presentaban ataxia cerebelosa pura. Un paciente tenía deficiencia de vitamina E y otro, con un caso esporádico, presentaba ataxia por gluten. No se encontraron expansiones de alelos en los sujetos de control sanos ni en los pacientes con trastornos psiquiátricos.

Las conclusiones del estudio sugieren que las expansiones de CTG están relacionadas con SCA8, ya que las expansiones patogénicas solo se encontraron entre pacientes con formas no identificadas genéticamente de ataxia hereditaria y esporádica. Los pacientes con alelos expandidos muestran características

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

fenotípicas específicas, lo que indica que factores adicionales desconocidos podrían predisponer a la enfermedad.

Este estudio es relevante para nuestra investigación ya que identifica una relación genética específica entre las expansiones de repeticiones y la ataxia, y resalta un caso de ataxia por gluten. Este hallazgo sugiere que el gluten puede estar involucrado en la patogénesis de ciertos tipos de ataxia, apoyando la necesidad de investigar más a fondo la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas.

- Elavarasi A, Dash D, Tripathi M, Bhatia R. Cerebellar ataxia and neuropathy as presenting features of hepatitis-B related cirrhosis and portal hypertension. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct 19;2017. https://10.1136/bcr-2017-221912.[10]

Este artículo describe la disfunción cerebelosa de inicio en la edad adulta con neuropatía, una afección comúnmente debida a causas genéticas como la ataxia espinocerebelosa, ataxia por gluten, causas relacionadas con el alcohol, tóxicas, degenerativas, inmunomediadas y paraneoplásicas. El estudio destaca un caso inusual en el que la ataxia y la neuropatía son características de la enfermedad hepática relacionada con la hepatitis B, algo que no se había descrito previamente.

En el caso reportado, un paciente presentó ataxia cerebelosa y neuropatía como manifestaciones iniciales de cirrosis e hipertensión portal relacionadas con la hepatitis B. Este hallazgo es significativo ya que expande el espectro de condiciones que pueden presentar ataxia y neuropatía, incluyendo una etiología hepática rara y no descrita anteriormente en el contexto de la hepatitis B.

Este estudio es relevante para nuestra investigación porque añade una nueva dimensión a la comprensión de las causas de la ataxia y la neuropatía, indicando que estas manifestaciones neurológicas pueden estar relacionadas no solo con

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

factores genéticos y autoinmunes, sino también con enfermedades hepáticas infecciosas. En particular, la mención de la ataxia por gluten como una causa reconocida de disfunción cerebelosa subraya la necesidad de explorar más a fondo la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas. La identificación de causas raras y diversas de ataxia y neuropatía puede ayudar a los médicos a considerar diagnósticos diferenciales más amplios y a desarrollar estrategias de tratamiento más eficaces.

- Bersano E, Stecco A, D'Alfonso S, Corrado L, Sarnelli MF, Solara V, Cantello R, Mazzini L. Coeliac disease mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015 Jun;16(3-4):277-9. https://10.3109/21678421.2014.980614.[11]

Este artículo presenta un caso clínico en el que la enfermedad celíaca (CD) se manifiesta con síntomas similares a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa incurable que carece de biomarcadores específicos. El paciente, inicialmente sospechoso de tener ELA, mostró una recuperación tanto de los síntomas motores como psiquiátricos tras seguir una dieta libre de gluten.

El paciente acudió al centro terciario especializado en ELA con sospecha de la enfermedad. No tenía antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas ni de CD. Durante los cuatro meses previos, había experimentado una pérdida del 5 % de su peso corporal, disfonía, debilidad en los músculos proximales de las extremidades superiores y fasciculaciones difusas. Además, presentó síntomas psiquiátricos como depresión, delirios de persecución y celos, y dificultades para concentrarse. No tenía antecedentes de trastornos del estado de ánimo o de personalidad. Era un bebedor moderado de vino y licores fuertes y había sufrido hepatitis por HCV en el pasado.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

El examen neurológico reveló una atrofia severa de los músculos del hombro y del brazo con debilidad moderada (4/5 en la escala del Medical Research Council), fasciculaciones difusas y reflejos tendinosos suaves y simétricos. Los resultados de los exámenes de los nervios craneales, cerebelosos y sensoriales fueron normales. No tenía deterioro cognitivo, aunque el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI) reveló algunas características de comportamiento psicótico. La electromiografía (EMG) de los músculos proximales de las extremidades mostró fasciculaciones generalizadas, reclutamiento reducido de unidades motoras y frecuentes formas de onda polifásicas complejas, sugiriendo un deterioro de las motoneuronas inferiores. Los estudios de conducción nerviosa fueron normales. La Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) detectó un retraso en el tiempo de conducción central hacia los músculos tibial anterior, primer interóseo dorsal y trapecio. Los análisis del líquido cefalorraquídeo para infecciones y el análisis de enfoque isoeléctrico fueron negativos. Los marcadores neoplásicos y las pruebas para los anticuerpos del VIH tipo 1 y 2 también fueron negativos.

Este caso es notable ya que subraya cómo la enfermedad celíaca puede imitar los síntomas de la ELA, y cómo la implementación de una dieta sin gluten puede revertir tanto los síntomas motores como los psiquiátricos en estos pacientes. La identificación de la CD en un paciente con síntomas de ELA destaca la importancia de considerar diagnósticos diferenciales amplios y de investigar posibles causas subyacentes tratables en enfermedades neurodegenerativas. Este hallazgo apoya aún más la relevancia de investigar la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Discusión

El consumo de gluten se asocia con una respuesta inmunológica patológica en individuos susceptibles. Los péptidos de gluten ingeridos pasan por un proceso de desaminación mediado por la enzima transglutaminasa-2 (tTG2) en el epitelio intestinal, lo que aumenta su afinidad por las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (MHC II), desencadenando una respuesta inflamatoria.[12]

En personas con enfermedad celíaca, el MHC II, junto con moléculas presentadoras de antígenos como los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, presentan los péptidos de gluten parcialmente digeridos a los linfocitos T, activando así una respuesta inmunitaria. Este mecanismo también se observa en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC). La intolerancia a las proteínas del gluten puede llevar a malestar gastrointestinal, halitosis y aumento de la permeabilidad de la mucosa gástrica e intestinal.[12]

Estos efectos del gluten sobre la mucosa gastrointestinal facilitan el acceso de metabolitos tóxicos y bacterias al torrente sanguíneo. Estas sustancias pueden llegar al sistema nervioso central (SNC), causando problemas neurológicos como ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y déficit cognitivo, entre otros.[12] La inflamación mediada por componentes del gluten juega un papel fundamental en la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), aumentando su permeabilidad y permitiendo la entrada de toxinas al líquido cefalorraquídeo. Esto puede resultar en enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas como la demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) y el Parkinson (EP), así como trastornos psiquiátricos como la depresión, ansiedad y esquizofrenia.[12]

Luego del proceso inflamatorio mediado por los linfocitos T, la enzima tTG2 favorece la desaminación de los fragmentos de glutamina presentes en las

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

proteínas del gluten, desencadenando una respuesta inflamatoria al actuar como autoantígeno.[12]

Los estudios revisados resaltan la complejidad de la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas. Baizabal-Carvallo y Jankovic[4] subrayan la asociación entre trastornos del movimiento y diversas enfermedades autoinmunes, incluida la sensibilidad al gluten. La revisión de Julio-Pieper *et al.*[6] sugiere que la permeabilidad intestinal alterada podría participar en la fisiopatología de los trastornos del SNC, aunque la evidencia aún es limitada. Rueda-Ruzafa *et al.*[7] destacan la influencia del sistema opioide en el eje intestino-cerebro, sugiriendo que las exorfinas del gluten pueden modular este eje y contribuir a la disbiosis y la permeabilidad intestinal alterada.

Della Nave *et al.*[8] muestran cómo la resonancia magnética de difusión puede revelar patrones de daño en el tronco encefálico y cerebelo en ataxias degenerativas, incluyendo casos relacionados con la intolerancia al gluten. Cellini *et al.*[9] identifican expansiones genéticas asociadas con ataxia espinocerebelosa tipo 8 (SCA8) y mencionan un caso de ataxia por gluten, resaltando la necesidad de considerar el gluten en la patogénesis de estas ataxias.

Elavarasi *et al.*[10] documentan un caso raro de ataxia y neuropatía asociadas con cirrosis por hepatitis B, pero también mencionan la ataxia por gluten como una causa conocida de disfunción cerebelosa. Bersano *et al.*[11] reportan un caso de enfermedad celíaca que imita los síntomas de la ELA, destacando la recuperación de los síntomas motores y psiquiátricos con una dieta sin gluten.

En conjunto, estos estudios sugieren que el gluten puede desempeñar un papel significativo en la fisiopatología de diversas enfermedades neurodegenerativas y trastornos neurológicos. La evidencia acumulada apoya la necesidad de más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

estrategias terapéuticas efectivas que incluyan intervenciones dietéticas como la dieta libre de gluten.

El presente estudio encuentra un punto de convergencia con el estudio de Ulloa-Moreno *et al.*[13] sobre la función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas. Ulloa-Moreno y sus colegas demuestran que la epigenética, a través de mecanismos como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas, juega un papel crucial en la regulación de la expresión génica y en diversos procesos biológicos, incluyendo la plasticidad neuronal y la respuesta inmune. Este estudio sugiere que los factores ambientales, como la dieta y la exposición a sustancias tóxicas, pueden inducir cambios epigenéticos que contribuyen a la etiología de trastornos mentales y neurodegenerativos.

Por su parte, el presente estudio postula que la inflamación mediada por el gluten podría alterar la barrera hematoencefálica y aumentar la susceptibilidad a enfermedades neurodegenerativas. Ambos estudios subrayan la importancia de comprender los mecanismos subyacentes, incluyendo los epigenéticos y ambientales, para desarrollar nuevas terapias y mejorar la salud mental y neurológica.

El presente estudio también se complementa con el estudio que se publica en la Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas,[14] que analiza la interacción entre los factores de necrosis tumoral (FNT) y el factor nuclear Kappa Beta (Nf-Kb) en la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas. Este estudio muestra cómo la hiperactividad del Nf-Kb, junto con la acción de los FNT, desencadena una cascada de eventos inflamatorios que contribuyen significativamente a la neuroinflamación y la progresión de enfermedades como el Alzheimer.

Por otra parte, el presente estudio propone que la inflamación mediada por el gluten puede causar un aumento de la permeabilidad de la barrera

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

hematoencefálica, permitiendo que toxinas y agentes proinflamatorios accedan al sistema nervioso central (SNC) y potencien procesos neurodegenerativos. La investigación de la Revista Cubana destaca que la activación del Nf-Kb y los FNT son cruciales en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria, lo cual es relevante para entender cómo la inflamación crónica inducida por el gluten podría amplificar estos mecanismos patogénicos.

Ambos estudios subrayan la importancia de la inflamación y la respuesta inmune en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, sugiriendo que intervenciones dirigidas a modular estos factores inflamatorios, así como la dieta libre de gluten, podrían ofrecer nuevas vías terapéuticas para abordar estas complejas condiciones. La sinergia entre la comprensión de los mecanismos epigenéticos, inflamatorios y ambientales proporciona una perspectiva integral para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas efectivas.

Finalmente, el presente estudio, encuentra un vínculo significativo con la investigación de Castañeda-Guillot *et al.*[15] sobre el uso de probióticos como complemento terapéutico en enfermedades que cursan con alteraciones del microbioma intestinal. Estos autores destacan cómo los probióticos pueden modular el desequilibrio del microbioma intestinal causado por la disbiosis en diversas enfermedades, evidenciando beneficios en el tratamiento y manejo de estas condiciones.

El presente estudio postula que el consumo de gluten puede inducir inflamación y aumentar la permeabilidad intestinal, facilitando la entrada de toxinas y bacterias al SNC y contribuyendo a la neuroinflamación y neurodegeneración. La investigación de Castañeda-Guillot et al. sugiere que la modulación del microbioma intestinal mediante el uso de probióticos puede contrarrestar estos efectos

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

negativos, mejorando la respuesta inmunitaria y reduciendo los procesos inflamatorios.

Ambos estudios subrayan la importancia de la salud intestinal en la etiopatogenia de enfermedades sistémicas y neurodegenerativas. La evidencia presentada por Castañeda-Guillot *et al.* apoya la idea de que los probióticos pueden ser una estrategia terapéutica prometedora para tratar alteraciones del microbioma intestinal, lo cual podría complementar las intervenciones dietéticas, como una dieta libre de gluten, en el manejo de enfermedades neurodegenerativas. Este enfoque integrado resalta la necesidad de investigaciones controladas y a largo plazo para evaluar el impacto de los probióticos y las dietas específicas en la salud neurológica y general.

Conclusiones

El presente estudio subraya la importancia de continuar investigando el eje intestino-cerebro y su impacto en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Se evidencia que el gluten tiene una relación directa con la génesis de estas enfermedades, especialmente en pacientes con enfermedad celíaca, donde la respuesta inmunitaria al gluten desencadena procesos inflamatorios que afectan tanto el intestino como el SNC.

El proceso inflamatorio mediado por la sensibilidad al gluten no solo causa daños a nivel intestinal, sino que también facilita la entrada de toxinas y agentes proinflamatorios al torrente sanguíneo, incrementando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permitiendo el acceso de estas sustancias al SNC. Este mecanismo puede explicar la asociación entre el consumo de gluten y la exacerbación de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

Factores externos, como el estrés crónico, pueden agravar la inflamación generada por la sensibilidad al gluten. El estrés crónico es conocido por su capacidad de alterar la respuesta inmunitaria y aumentar la inflamación sistémica, lo cual puede potenciar el daño neuronal y acelerar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.

La inflamación cerebral resultante de la exposición al gluten y otros factores proinflamatorios está estrechamente relacionada con el aumento de la neurodegeneración. Este proceso inflamatorio crónico conduce a la activación continua de las células gliales y a la liberación de citoquinas proinflamatorias, exacerbando el daño neuronal y contribuyendo a la pérdida progresiva de funciones cerebrales.

Por lo tanto, es crucial seguir explorando los mecanismos subyacentes a la relación entre el gluten y las enfermedades neurodegenerativas. Intervenciones dietéticas, como la adopción de una dieta libre de gluten, junto con el uso de probióticos para mantener la salud del microbioma intestinal, podrían ofrecer enfoques terapéuticos prometedores para mitigar los efectos del gluten y mejorar la salud neurológica. Las futuras investigaciones deben centrarse en estudios controlados y a largo plazo para validar estos enfoques y desarrollar estrategias de tratamiento eficaces que integren la modulación del eje intestino-cerebro.

Referencias bibliográficas

1. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(15):2606-2621. https://10.1080/10408398.2019.1651689.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

2. Chaudhry NA, Jacobs C, Green PHR, Rampertab SD. All Things Gluten: A Review. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Mar;50(1):29-40. https://10.1016/j.gtc.2020.10.007.

3. Jansson-Knodell CL, Rubio-Tapia A. Gluten-related Disorders From Bench to Bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Apr;22(4):693-704.e1. https://10.1016/j.cgh.2023.09.042.

4. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord.* 2012 Jul;27(8):935-46. https://10.1002/mds.25011.

5. Barba C, Alexopoulos H. Parkinsonism in autoimmune diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:419-452. https://10.1016/bs.irn.2019.10.015.

6. Julio-Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders--a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Nov;40(10):1187-201. https://10.1111/apt.12950.

7. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Cardona D, Hone AJ, Molina-Torres G, Sánchez-Labraca N, Roman P. Opioid system influences gut-brain axis: Dysbiosis and related alterations. *Pharmacol Res.* 2020 Sep;159:104928. doi: https://10.1016/j.phrs.2020.104928.

8. Della Nave R, Foresti S, Tessa C, Moretti M, Ginestroni A, Gavazzi C, Guerrini L, Salvi F, Piacentini S, Mascalchi M. ADC mapping of neurodegeneration in the brainstem and cerebellum of patients with progressive ataxias. *Neuroimage.* 2004 Jun;22(2):698-705. https://10.1016/j.neuroimage.2004.01.035.

9. Cellini E, Nacmias B, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Serio A, Calabrò A, Renzi D, Sorbi S. Genetic and clinical analysis of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansion in Italy. *Arch Neurol*. 2001 Nov;58(11):1856-9. https://10.1001/archneur.58.11.1856.

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

10. Elavarasi A, Dash D, Tripathi M, Bhatia R. Cerebellar ataxia and neuropathy as presenting features of hepatitis-B related cirrhosis and portal hypertension. *BMJ Case Rep*. 2017 Oct 19;2017:bcr2017221912. https://10.1136/bcr-2017-221912.

11. Bersano E, Stecco A, D'Alfonso S, Corrado L, Sarnelli MF, Solara V, Cantello R, Mazzini L. Coeliac disease mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015 Jun;16(3-4):277-9. https://10.3109/21678421.2014.980614.

12. Philip A, White ND. Gluten, inflammation, and neurodegeneration. *Am J Lifestyle Med* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 29];16(1):32–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1177/15598276211049345

13. Ulloa-Moreno S, Suárez-López A, Porras-Enriquez M. La función epigenética en la salud mental y las enfermedades neurodegenerativas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 12 Jul 2024]; 42 (2) Disponible en: https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2951

14. Acurio-Padilla P, Latorre-Barragán M, Zapata-Quishpe P. Relación entre factores de necrosis tumoral y nuclear kappa beta en fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 12 Jul 2024]; 42 (2) Disponible en: https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2963

15. Castañeda-Guillot C, Martínez-Martínez R, Pimienta-Concepción I. Uso de los probióticos como complemento terapéutico en enfermedades que cursan con alteraciones del microbioma intestinal. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2023 [citado 12 Jul 2024]; 42 (2) Disponible en: https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2943

16. Fernández DMM, Grández CR, Paucar EC, Segura JP, Terrones RHC. Evaluación auténtica y autonomía estudiantil. Rusia [Internet]. 2022 [consultado

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES

el 19 de julio del 2024];14(S2):185–93. Disponible en:

https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2780

Esta obra está bajo una licencia: https://creativecomons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es_ES