



PREDISPOSICIÓN GENÉTICA (HLA-DQA1, HLA-DQB1), SENSIBILIDAD AL TRIGO/GLUTEN MEDIADA POR IgG Y RIESGO DE PADECIMIENTO DE SÍNTOMAS: INTESTINALES, EXTRAINTESTINALES Y NEUROLÓGICOS EN PACIENTES DE UNA CONSULTA DE INMUNONUTRICIÓN.

GENETIC PREDISPOSITION (HLA-DQA1, HLA-DQB1), WHEAT/GLUTEN SENSIVITY MEDIATED BY IgG AND RISK OF INTESTINAL, EXTRAINTESTINAL AND NEUROLOGICAL SINTOMS.

Andreina White¹, Julie Verzura², Mariana White³, Carol Rodríguez⁴, Verónica Dudamell⁵, Mercedes White⁶, Andrea García⁷, Natalia Rosal⁸, Valeria Rizzo⁹, Gibely Uribe¹⁰, Milaidi García¹¹

RESUMEN

Introducción: La globalización transformó los hábitos alimentarios de las sociedades evidenciándose mayor consumo de alimentos ultraprocesados y cereales contentivos de gluten, ello, parece haber elevado la frecuencia de enfermedades asociadas, quizás, por sensibilidad alimentaria mediada por inmunoglobulina G (IgG) al trigo/gluten (STG) y predisposición genética al gluten (PGG). **Objetivo:** Establecer la relación entre PGG por

¹Licenciada en Nutrición y Dietética (Universidad Central de Venezuela). Máster en Inmunología, Máster en Metabolismo. Embajadora NutriWhite sede Madrid, España.

² Médico (Universidad de Carabobo). Magíster en Inmunología (Instituto Venezolano de Investigación Científica). Magíster en Nutrición Humana. Profesor Agregado, Cátedra Inmunología (UC). Embajadora NutriWhite sede Madrid, España.

³ Licenciada en Nutrición y Dietética (UCV). Magíster en Nutrición Holística. Miembro de la National Association of Nutritional Professionals, USA. Cofundadora de NutriWhite, Organización Internacional de Especialistas en Inmunonutrición. Embajadora NutriWhite sede Estados Unidos.

⁴ Licenciada en Nutrición y Dietética (UCV). Magíster en Nutrición Humana (Universidad Simón Bolívar). Inmunonutricionista. Embajadora NutriWhite Sede Caracas.

⁵ Licenciada en Nutrición y Dietética (UCV). Inmunonutricionista. Embajadora NutriWhite Sede Caracas.

⁶ Licenciada en Biología (Regis College). Maestría en Nutrición, Micología (USB). Estudios de postgrado Microbiota Regenera. Gluten Free Society Tier 1&2. Embajadora NutriWhite sede Caracas.

⁷ Licenciada en Biología (Regis College). Maestría en Nutrición, Micología (USB). Estudios de postgrado Microbiota Regenera. Gluten Free Society Tier 1&2. Embajadora NutriWhite sede Caracas.

⁸ Licenciada en Nutrición y Dietética (UCV). Curso online de Trastornos Alimentarios y adicción a la Comida, Asociación Argentina de Nutrición Clínica Inmunonutricionista. Embajadora NutriWhite Sede Caracas.

⁹ Licenciada en Nutrición y Dietética (ULA, Venezuela). Especialista en Inmunonutrición. Nutrición Clínica y Pediátrica (instituto Vive Sano, Brasil). Consejera en Lactancia Materna certificada UNICEF y CANIA. Inmunonutricionista. Embajadora NutriWhite Sede Caracas.

¹⁰ Licenciada en Nutrición y Dietética (ULA). Inmunonutricionista. Embajadora NutriWhite Sede Caracas.

¹¹ Licenciada en Nutrición y Dietética (ULA). Magister en Nutrición (UC). Doctoranda en Antropología (ULA). Profesor Asociado, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, ULA, Mérida, Venezuela. Investigador invitado, NutriWhite, sede Caracas.

Correspondencia: nutriwhite.research@gmail.com

presencia de genes HLA-DQA1, HLA-DQB1, STG mediada por IgG y riesgo de aparición de síntomas: intestinales, extraintestinales y neurológicos. **Metodología:** Investigación transversal-analítica, efectuada en 100 individuos de ambos sexos con edades entre 3 y 80 años, quienes, asistieron voluntariamente a la consulta de inmunonutrición de NutriWhite periodo 2018-2023. La técnica de recolección de datos empleada fue la entrevista y el instrumento, un formulario, donde se registraron datos sociodemográficos, síntomas (intestinales, extraintestinales y neurológicos), valores IgG y HLA-DQA1 y HLA-DQB. El IgG, se determinó por ELISA y los genes por genotipificación. El análisis estadístico incluyó porcentajes y descriptivos, correlaciones y cálculo de Odds ratio (OR) usando el SPSS V.26.0. Hubo significancia estadística cuando $p < 0,05$. **Resultados:** Razón 7:3 mujeres/hombres. Edad media: $37,12 \pm 16,07$ años. 100% pacientes presentaron PGG. HLA-DQA1 más frecuente 0301-(HLA-DQ8 20%) y HLA-DQB1 (combinación de heterodímeros 87%). Alelos representativos: combinación de alelos: 55%, DQ1:18%, DQ2:12%. La PGG se asoció en 65% a la STG siendo principalmente "sensibilidad leve" (trigo 56% y gluten 52%). La STG fue mayor al trigo que al gluten (65% vs 61%) ($p < 0,01$). Sintomatología: 99% intestinal, 73% extraintestinal y 43% neurológica. **Conclusiones:** Todos los pacientes presentaron PGG y no es exclusiva para los alelos DQ2-DQ8 al haber predominio de alelos-DQ3 y DQ1. La PGG sólo se asoció en 66% a la STG, observándose mayor sensibilidad por IgG al trigo que al gluten. Hubo síntomas intestinales en todos los pacientes. DQ1 y DQ8, mostraron más síntomas intestinales; DQ8 y DQ2, síntomas extraintestinales y DQ3 síntomas neurológicos ($p < 0,05$). La determinación de STG mediada por IgG debe complementarse con genotipificación de todos los alelos.

Palabras clave: predisposición genética, sensibilidad al trigo y al gluten, síntomas: intestinales, extraintestinales y neurológicos.

ABSTRACT

Introduction: The globalization transformed society eating habits, evidencing higher consumption of ultra-processed foods and gluten-containing cereals. This seems to have increased the frequency of associated diseases, perhaps, due to food sensitivity mediated by immunoglobulin G (IgG) to wheat/gluten (SWG) and genetic predisposition to gluten (GPG). **Objective:** To establish the relationship between GPG due to the presence of HLA-DQA, HLA-DQB, IgG-mediated SWG, and risk of symptom onset: intestinal, extraintestinal, and neurological. **Methodology:** a cross-sectional and analytical research was carried out on 100 individuals of both sexes, aged between 3 and 80 years who voluntarily attended the NutriWhite immunonutrition consultation, period 2018-2023. The data collection technique used was the interview and the instrument, a form, where sociodemographic data, symptoms, IgG and HLA-DQA1 and HLA-DQB1 values were recorded. IgG was determined by ELISA and the genes by alleles genotyping. Statistical analysis included percentages and descriptors, student's t, correlations, and Odds ratio (OR) calculation using SPSS V.26.0. Statistical significance



was considered ($p \leq 0.05$). **Results:** Ratio 7:3 women/men. Mean age: 37.12 ± 16.07 years. 100% patients with PGG. HLA-DQA1 most frequent 0301-(HLA-DQ8, 20%) and HLA-DQB1 (combination of heterodimers 87%). Most representative alleles: combination of alleles: 55%, DQ1: 18%, DQ2: 12%. According to IgG, there was greater sensitivity to wheat than to gluten (65% vs. 61%) with ($p < 0.01$). Symptoms: 99% intestinal, 73% extraintestinal and 43% neurological. **Conclusions:** All patients presented GPG. The GPG is not exclusive for the DQ2-DQ8 alleles, as alleles-DQ3 and DQ1 predominate. GPG was only associated in 66% with SWG, there was greater sensitivity for IgG to wheat than to gluten. There were intestinal symptoms in all patients. DQ1 and DQ8 showed more intestinal symptoms; DQ8 and DQ2, extra intestinal symptoms and DQ3 neurological symptoms ($p < 0.05$). IgG-mediated determination of SWG should be complemented by genotyping with all alleles.

Keywords: genetic predisposition, sensitivity to wheat and gluten, symptoms: intestinal, extraintestinal and neurological.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 50 años se han suscitado cambios importantes en la forma cómo se alimentan las poblaciones a nivel global, evidenciándose un vertiginoso incremento del consumo de alimentos ultra procesados, en muchos de los cuales, los ingredientes son cereales que contienen gluten. Este cambio en los patrones de consumo alimentario, parece haber incidido en el aumento del número de personas con reacciones orgánicas adversas al trigo y a uno de sus componentes, el gluten⁽¹⁾.

El trigo, el centeno y la cebada, son cereales con un elevado contenido de gluten en su tejido de almacenamiento (endospermo). Químicamente, al gluten, se le ha clasificado como una prolamina contentiva tanto de gliadinas monoméricas como de gluteninas poliméricas. Las gluteninas, pueden subdividirse en proteínas de bajo y de alto peso molecular, mientras que, las gliadinas se dividen en α , γ y ω -gliadinas⁽²⁾. Además, el gluten, contiene aminoácidos como la prolina, la glutamina y aminoácidos hidrofóbicos⁽³⁾ que impiden que éste pueda ser degradado totalmente por acción de las

enzimas gástricas, pancreáticas y del borde en cepillo⁽⁴⁾. Así también, se ha descrito que la α -gliadina contiene algunos de los péptidos más tóxicos del gluten, como se ha demostrado en estudios in vitro y cuyo efecto se ha mapeado en dominios específicos de la estructura⁽⁵⁾. El efecto de los péptidos es diverso e incluye penetración intestinal⁽⁶⁾, liberación de citoquinas⁽⁷⁾ y citotóxicos⁽⁸⁾.

Existen 3 condiciones asociadas al consumo de trigo y su componente gluten: Enfermedad celíaca (EC), Sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) y Alergia al trigo (AT)⁽⁹⁾. La EC es una condición autoinmune, mediada principalmente por la inmunidad adaptativa, linfocitos Th1, Th17⁽¹⁰⁾. La SGNC es una respuesta inflamatoria, mediada principalmente por la inmunidad innata que involucra los receptores tipo Toll y la AT es una respuesta medida por linfocitos Th2. Estas condiciones se han asociado con predisposición genética (HLA- DQA1 y DQB1), la cual, produce síntomas intestinales y extraintestinales, incluyendo los neurológicos⁽¹¹⁾. También se producen anticuerpos (IgG, IgE) que van dirigidos contra el gluten y el trigo, los cuales se miden en sangre y forman parte de los criterios diagnósticos⁽¹²⁾.

En los últimos años, ha aumentado la presencia de síntomas relacionados con el consumo de trigo y su componente el gluten, para los efectos de esta investigación, se le señalará como sensibilidad al trigo/gluten (STG). Una persona posee STG cuando no cumple con los criterios diagnósticos suficientes para ser prescrito con enfermedad celíaca o como alérgico al trigo, es decir, en ellos no se observa presencia de anticuerpos celíacos específicos o atrofia vellosa, así como cualquier otro proceso relacionado con la alergia⁽¹³⁾. En estos individuos hay activación errónea del sistema inmunitario ante la presencia de trigo, gluten u otro de sus componentes que desencadenan sintomatología variada⁽¹⁴⁾. La prevalencia de STG es elevada. Esta puede ser inclusive hasta 10 veces mayor que la de la EC⁽¹⁵⁾. Se ha reportado que en EE. UU, hay prevalencia cercana al 6% y en España, hasta 10%⁽¹⁶⁾.

En los últimos años, con la finalidad de determinar la Predisposición Genética al Gluten (PGG), por presencia de HLA- DQA1 y HLA- DQB1 se ha utilizado el método de genotipificación de los alelos DQ2 y DQ8, sin embargo, dichos marcadores sólo descartan la predisposición a la EC⁽¹⁷⁾. Existen otros alelos como el DQ1 y DQ3, que



podrían ampliar la determinación de la PGG e incluir otras condiciones asociadas al consumo del trigo/gluten. Su uso, permitiría diseñar intervenciones dietéticas pertinentes, capaces de minimizar o prevenir la sintomatología asociada a la presencia de la PGG y frenar el desarrollo de las enfermedades relacionadas al consumo del trigo y gluten⁽¹⁸⁾.

Los síntomas del paciente con STG comenzaron a reportarse desde el año 2007, pero, aún hoy en día y a pesar de los avances tecnológicos, el establecimiento de su diagnóstico, sigue siendo una difícil labor, dado que, su semiótica se confunde con la de otras patologías como el síndrome de colon irritable o con problemas inherentes a la edad del paciente u otras situaciones como mala digestión, ingestión de comidas copiosas o como un efecto adverso a la medicación ingerida⁽¹⁹⁾. La suma de estos factores desvía la atención del equipo de salud y provoca retrasos en el establecimiento del diagnóstico de STG, por lo que estas personas padecen durante años los estragos de los síntomas intestinales y extraintestinales, ocasionándoles sufrimiento y detrimento de su estado de salud y calidad de vida⁽²⁰⁾.

Los síntomas de STG son variados, comprenden los *intestinales* (dolor o cólicos abdominales, vómito, diarrea o estreñimiento y flatulencia), los *extraintestinales* (nauseas, dolor de cabeza, fatiga, eccema y falta de ánimo). También, existen otras manifestaciones importantes que se han denominado como "*mente nublada*" que incluyen: falta de concentración, reducción en el nivel de alerta, lentitud ideatoria y alteraciones en la memoria. Unos síntomas adicionales, son el entumecimiento de las extremidades, artromialgias y síntomas similares a la fibromialgia⁽²¹⁾.

El mecanismo de respuesta corporal a la STG no ha sido esclarecido del todo, no obstante, se ha planteado la hipótesis que, ante la presencia de trigo en el organismo se desencadena una respuesta inmune innata; mientras que, en la EC, hay activación de la respuesta inmune adaptativa. La respuesta inmune de STG genera incremento de la permeabilidad e inflamación intestinal, en la cual, hay liberación de citocinas y péptidos gastrointestinales. La aparición de síntomas digestivos como: dolor abdominal,

flatulencia, dispepsia o diarrea, parece estar vinculada a la afectación del sistema nervioso entérico colinérgico por la acción de estos mediadores ⁽²²⁾.

Un punto que resulta controversial es el rol directo del gluten como el “verdadero responsable” de las manifestaciones intestinales y extraintestinales, tales discrepancias, son atribuibles, a la existencia de otras proteínas en el trigo distintas al “gluten”, las cuales, parecen inhibir la acción de la amilasa tripsina (ATIS). Estos inhibidores podrían incitar la activación de la inmunidad innata y desencadenar la enteropatía. Otros elementos presentes en el trigo que parecen estar asociados a la aparición de sensibilidad, son los carbohidratos no absorbidos fermentables (FODMAPs) y los fructanos, los cuales, al parecer, incitan la aparición de colon irritable ⁽⁶⁾. No obstante, es necesaria la realización de nuevas investigaciones que ayuden a disipar las dudas existentes sobre el mecanismo de acción de estos elementos y de su participación en la STG.

El establecimiento del diagnóstico de la STG, continua siendo una proeza, ya que se le confunde con otras patologías u condiciones, este solapamiento, impide la adopción de medidas correctivas oportunas por parte del paciente como la realización de una dieta libre de detonantes alimentarios, que coadyuve a minimizar o detener la aparición de desnutrición, enfermedad hepática autoinmune, neuropatía periférica y neoplasias malignas intestinales, entre otras afecciones de importancia ⁽²³⁾.

Se evidencia, que la STG es una afección de difícil diagnóstico y de secuelas importantes para el individuo que amerita del emprendimiento oportuno de acciones para su reconocimiento y abordaje, en especial, al tratarse de una patología infraestimada, de elevada prevalencia y de presentación paucisintomática. Bajo estas consideraciones, se realizó una investigación para establecer la relación entre PGG medida por la presencia de HLA-DQA1, HLA-DQB1 con sensibilidad al trigo/gluten mediado por IgG y el riesgo de aparición de síntomas: intestinales, extraintestinales y neurológicos en los pacientes de la consulta de inmunonutrición de NutriWhite durante el periodo 2018-2023.



METODOLOGÍA.

Diseño del estudio

Estudio transversal, analítico.

Población y muestra

La población estuvo constituida por 335 pacientes que asistieron a la consulta de inmunonutrición de NutriWhite. La selección de la muestra se hizo por “muestreo no probabilístico, intencional”, supeditado a los siguientes criterios:

- Haberse realizado la genotipificación y tener resultados para los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1.
- Poseer resultados de la prueba de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) tanto para el gluten como para el trigo.
- Tener información completa: edad, sexo, datos de sintomatología intestinal, extraintestinal y neurológica.
- Haber accedido de forma voluntaria a participar en este estudio mediante la entrega de una carta de consentimiento informado firmada. En el caso de menores de edad el consentimiento fue firmado por sus representantes legales.
- Pacientes atendidos entre abril- 2018 y abril-2023.

Tras la aplicación de los criterios especificados, la muestra quedó conformada por 100 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 3 y 80 años.

Principios Bioéticos

Se siguieron los principios bioéticos universales establecidos en la “Declaración de Helsinki” estipulados por la Asociación Médica Mundial ⁽²⁴⁾. Al emplearse datos personales y material genético, se solicitó la aprobación de esta investigación por parte del Comité de Ética de NutriWhite y adicionalmente, los pacientes expresaron su “participación voluntaria” mediante la entrega de una “carta de consentimiento informado”, previamente firmada. Para el caso de los menores de edad este consentimiento fue firmado por sus padres o tutores legales.

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica de recolección de datos fue la entrevista y el instrumento un formulario de entrevista ⁽²⁵⁾, diseñado para los efectos de esta investigación, en este se registró: identificación del paciente, edad, sexo, resultados de la genotipificación, valores de IgG para el trigo y gluten, categorización del IgG, presencia o ausencia de sintomatología: intestinal, extraintestinal, neurológica, padecimiento de otros síntomas u patologías y una sección de observaciones, la cual, brindó información extra que pudiera ser de utilidad para el diagnóstico y tratamiento del paciente. La entrevista fue llevada a cabo por el equipo de salud que labora en NutriWhite.

Información clínica

Se preguntó al paciente el padecimiento de alguno(s) de los siguientes síntomas:

- 1) Intestinales: cólicos o dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y nauseas.
- 2) Extraintestinales: dolor de cabeza, fatiga, eccema y falta de ánimo.
- 3) Neurológicos: ansiedad, depresión, estrés, irritabilidad o la combinación de estas. Los datos fueron depurados y para luego ser tabulados y analizados.

Prueba de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG)

La respuesta orgánica a la exposición al gluten y al trigo, se efectuó mediante la realización de la Prueba de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG), determinada por el método de Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

El procedimiento de toma de la muestra fue el siguiente: en primera instancia, el paciente limpió con alcohol la superficie de punción, luego con una lanceta de uso farmacéutico realizó una pequeña incisión de la que se obtuvo sangre capilar de uno de los dedos (0,05 ml). La gota de sangre ocupó por completo cada una de las almohadillas del kit de toma de muestra y se especificó que el paciente debía esperar que la ficha con la muestra debía estar seca antes de introducirla en la bolsa Biohazard.

Una vez seca, la muestra fue enviada al laboratorio médico Alletess, Massachussets, Estados Unidos, donde la sangre extraída fue expuesta *in vitro* a un panel de componentes alimentarios, con la finalidad de medir el grado de unión del IgG total a



cada alimento. Los puntos de corte empleados fueron: sin sensibilidad detectada: menos de 0,199 (Clase 0), sensibilidad leve: 0,200-0,299 (Clase 1), sensibilidad moderada: 0,300-0,399 (Clase 2), sensibilidad elevada, mayor o igual a 0,400 (Clase 3).

Pruebas Genéticas

Se hizo por genotipificación, en esta prueba, se determina el genotipado de los alelos que codifican los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1 mediante la descripción de los heterodímeros presentes y evaluación de los alelos (DQ1, DQ2, DQ3, DQ8). El paciente humedeció cuatro hisopos estériles con saliva proveniente de cuatro zonas específicas de la boca (esquinas superior e inferior derecha y esquinas superiores e inferiores izquierda), los hisopos fueron enviados al laboratorio LabCorp, Burlington, Carolina del Norte, EE. UU. Se consideró PGG cuando el paciente presentaba en sus genes (DQA1, DQB1) al menos uno de los alelos: DQ1, DQ2, DQ3, DQ8.

Sesgos y limitaciones del estudio

Los factores que pudieron haber provocado sesgo en los resultados obtenidos en esta investigación, fueron:

- Auto reporte de síntomas.
- Toma de muestras por parte de los pacientes.
- Inclusión de pacientes con resultados para pruebas genéticas e IgG para trigo y gluten, esto pudo haber generado “sesgo” al excluirse individuos que presentaban quizás mutaciones genéticas o niveles altos de IgG, pero que no mostraban síntomas para el momento de la consulta.

Análisis estadístico

Una vez recabada la información esta fue depurada y vaciada en una base de datos previamente realizada en Excel 16.0 y en el paquete estadístico IBM- SPSS versión 26 La información fue ordenada en tablas y gráficos. Se emplearon en el caso de las variables cualitativas, frecuencias y porcentajes. Para el análisis de variables cuantitativas, el promedio, rangos y desviación estándar.

Las diferencias entre grupos se determinaron por “t” de student para comparar grupos pequeños; la correlación de Pearson, para variables cualitativas continuas y para medir el riesgo de desarrollar sintomatología (intestinal, extraintestinal y neurológica), se emplearon estadísticas epidemiológicas mediante cálculo de razón de probabilidades (Odds ratio [OR]) este se efectuó por análisis de proporciones. Se consideró que había significancia estadística cuando el valor de “p” fue igual o menor a 0,05.

RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 100 pacientes, estos fueron mayormente mujeres 69%. Hubo razón de 7 mujeres por cada 3 hombres. El promedio de edad grupal fue de $37,12 \pm 16,07$ años, la edad mínima observada en la muestra de pacientes fue de 3 años y la máxima de 80 años. El promedio de edad para el género masculino fue de $32,74 \pm 21,19$ años mientras en las mujeres de $39,08 \pm 12,85$ años.

Tabla 1. Descriptivos de la muestra

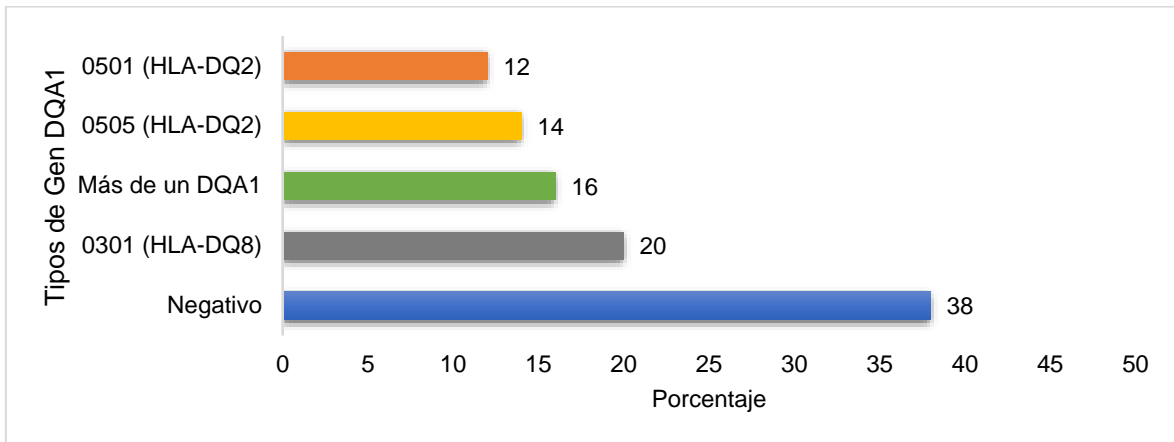
Parámetros	Dimensiones	Valores
Muestra (n)	Número de sujetos	100
Sexo	Masculino: N° (%)	31 (31)
	Femenino N° (%)	69 (69)
Razón	Mujeres/Hombres	7 mujeres/ 3 hombres
Edad (años)	Grupal	$37,12 \pm 16,07$ (Li:3, Ls:80)
	Hombres	$32,74 \pm 21,19$ (Li:3, Ls:75)
	Mujeres	$39,08 \pm 12,85$ (Li:11, Ls:80)

Nota: Formulario de encuesta (2023), Li: Límite Inferior, Ls: límite superior.

En la Figura 1, se describe la PGG determinada por la presencia del gen DQA1 en los pacientes abordados. Las expresiones más frecuentes para este gen, fueron el 0301 (HLA-DQ8) con 20%, el 0505 (HLA-DQ2) con 14% y el 0501 (HLA-DQ2) con 12%. Así también, 38% de la muestra presentó DQA1 negativo y un 16% tuvo dos tipos de DQA1.

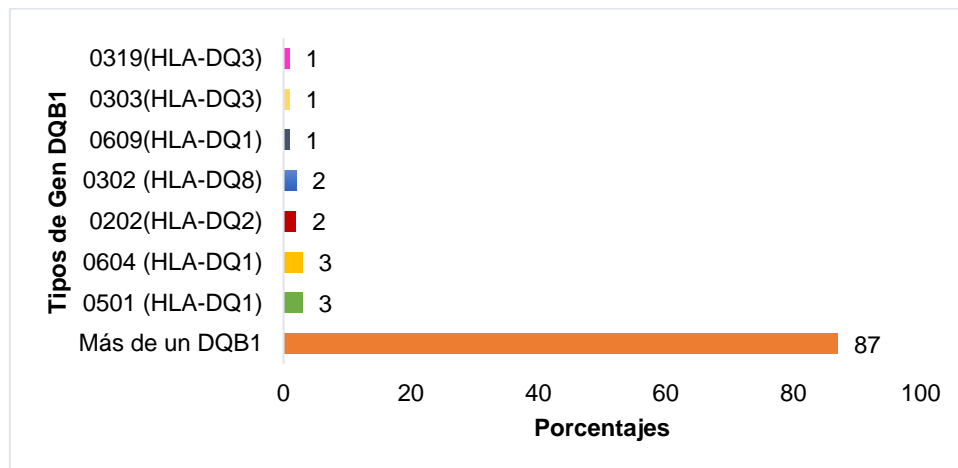


Figura 1. Expresiones del gen DQA1 en pacientes con PGG.



En la Figura 2, se representa la PGG determinada por presencia del gen DQB1 en los pacientes abordados. Puede señalarse que 86% de ellos presentó más de un tipo de DQB1, 3% el 0501-(HLA-DQ1), 3% el 0604 (HLA-DQ1). Por otra parte, 2% manifestó el 0202 (HLA-DQ2) y 2% el 0302 (HLA-DQ8).

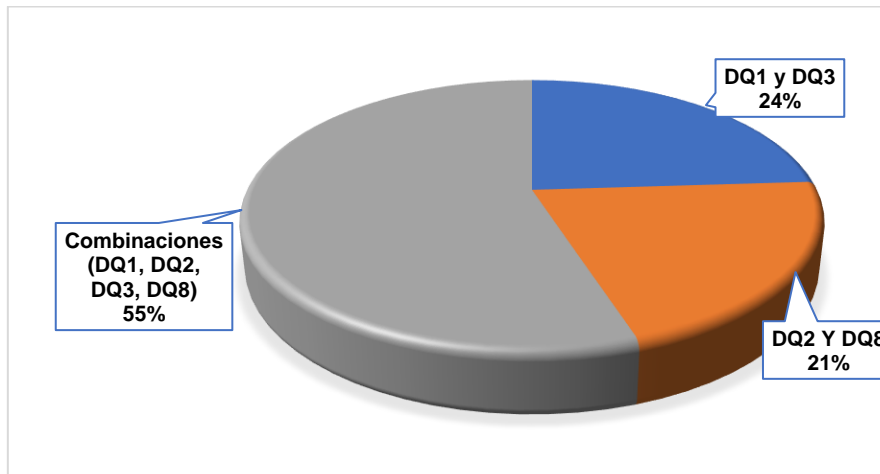
Figura 2. Expresiones del gen DQB1 de pacientes con PGG.



En la Figura 3, se presenta el genotipado de los alelos (DQ) de los pacientes con PGG. Más de la mitad de la muestra (55%) la constituyeron las combinaciones de alelos: DQ1, DQ2, DQ3 y DQ8. Aproximadamente una cuarta parte de la muestra (24%), presentó únicamente los alelos DQ1 y DQ3 o la combinación de estos, de los cuales, 17% correspondió al alelo DQ1, 2% al alelo DQ3 y 5% a la combinación de ambos alelos (DQ1+DQ3). Al analizar la presencia de los alelos DQ2 y DQ8, estos, representaron el

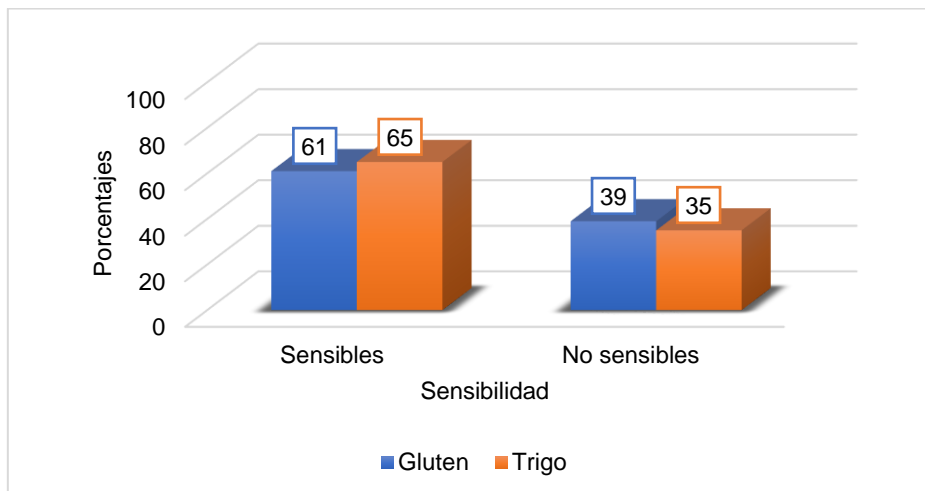
21% de los pacientes abordados, distribuyéndose de la siguiente manera: 12% correspondió al alelo DQ2, 5% al alelo DQ8 y 4% a la combinación de los alelos (DQ2+DQ8).

Figura 3. Genotipado de alelos en pacientes con PGG.



En la Figura 4, se describe la STG, en los pacientes abordados, hubo mayor sensibilidad al trigo que al gluten (65% Vs. 61%). Además, hubo pacientes en los que no se evidenció sensibilidad (Gluten 39% Vs. Trigo 35%).

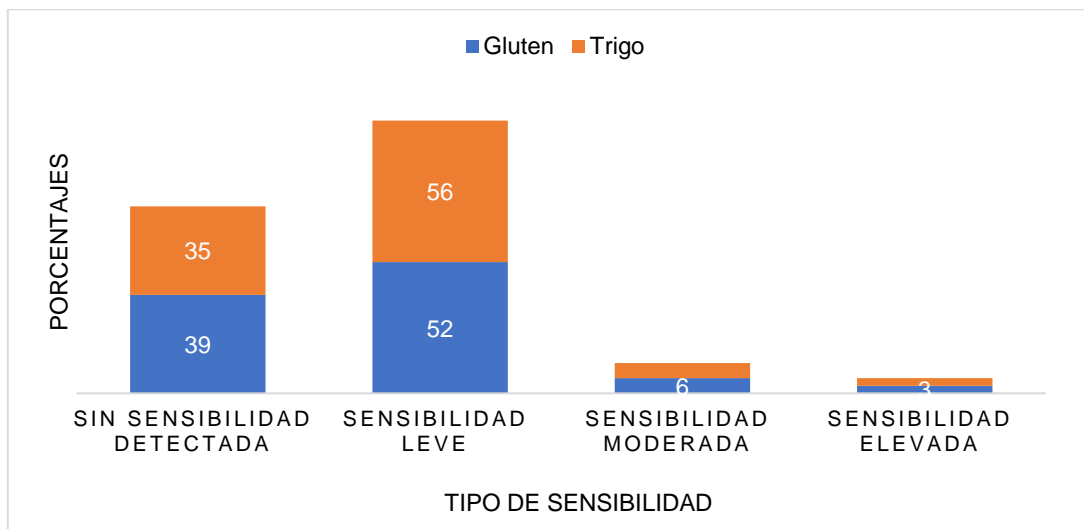
Figura 4. Sensibilidad al trigo y al gluten mediada por IgG.





En la Figura 5, se describen los grados de STG de acuerdo con el IgG de los pacientes estudiados. La mayoría mostró “sensibilidad leve” (trigo 56% vs. gluten 52%), “sensibilidad moderada” (trigo 6% vs. gluten 6%) y “sensibilidad elevada” (trigo 3% vs. gluten 3%). Por otro lado, se encontraron los pacientes “sin sensibilidad detectada” (trigo 35% vs. gluten 39%).

Figura 5. Grados de sensibilidad al trigo y gluten mediada por IgG.



En la Tabla 2, se presenta la correlación entre los niveles séricos de IgG al trigo y al gluten. Los pacientes mostraron mayor sensibilidad al trigo que al gluten con diferencias estadísticas altamente significativas ($p < 0,01$).

Tabla 2. Comparación de la correlación Trigo Vs. Gluten en pacientes con sensibilidad alimentaria mediada por IgG.

	IgG Gluten	IgG trigo
IgG Gluten		
Correlación de Pearson	1	0,937**
Sig. (bilateral)		0,000
N	85	85
IgG trigo		
Correlación de Pearson	0,937**	1
Sig. (bilateral)	0,000	
N	85	93

Nota: ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

En la Tabla 2, se compara la distribución de los alelos (DQ1, DQ2, DQ3 y DQ8) de acuerdo con el grado de sensibilidad (al trigo y al gluten) mediada por IgG en los pacientes estudiados.

Al indagar en el grupo “*sin sensibilidad detectada*”, se observa que el 33% de los pacientes no mostraron sensibilidad mediada por IgG ni al trigo ni al gluten simultáneamente, de los cuales, 19% presentó combinación de alelos, 8% presentó DQ2 y DQ8 y 6% presentó DQ1 y DQ3. Hubo, además, un pequeño porcentaje de pacientes que no presentaron sensibilidad a un componente en específico tal es el caso, del 2% con DQ2 y DQ8, quienes que no mostraron sensibilidad hacia el gluten, mientras que en pacientes DQ1 y DQ3, un 1% no mostró sensibilidad hacia el trigo y un 3% no mostró sensibilidad al gluten.

En cuanto a la “*sensibilidad leve*” en los pacientes con combinación de alelos hubo mayor sensibilidad al trigo que al gluten (31% vs.30%) el mismo comportamiento fue observado en los pacientes con DQ2 y DQ8 (11% vs. 9%) y en los DQ1 y DQ3 (15% vs.14%).

Para la “*sensibilidad moderada*” hubo comportamiento contrario al reportado anteriormente, ya que en pacientes con combinación de DQ hubo más sensibilidad al gluten que al trigo (5% vs 4%), en los pacientes con DQ2 y DQ8 sólo hubo un 1% de pacientes con sensibilidad moderada al trigo mientras que en DQ1 y DQ3 el porcentaje de sensibilidad se distribuyó de igual manera para ambos componentes alimentarios (1%).

Al describir la “*sensibilidad elevada*”, esta se manifestó en igual porcentaje tanto para el trigo como para el gluten en pacientes con combinación de DQ (1%) en el caso de los pacientes DQ2 y DQ8, se observó más sensibilidad de este grado hacia el gluten (gluten 2% vs trigo 1%) y en los DQ1 y DQ3, solo hubo sensibilidad elevada hacia el trigo (1%).

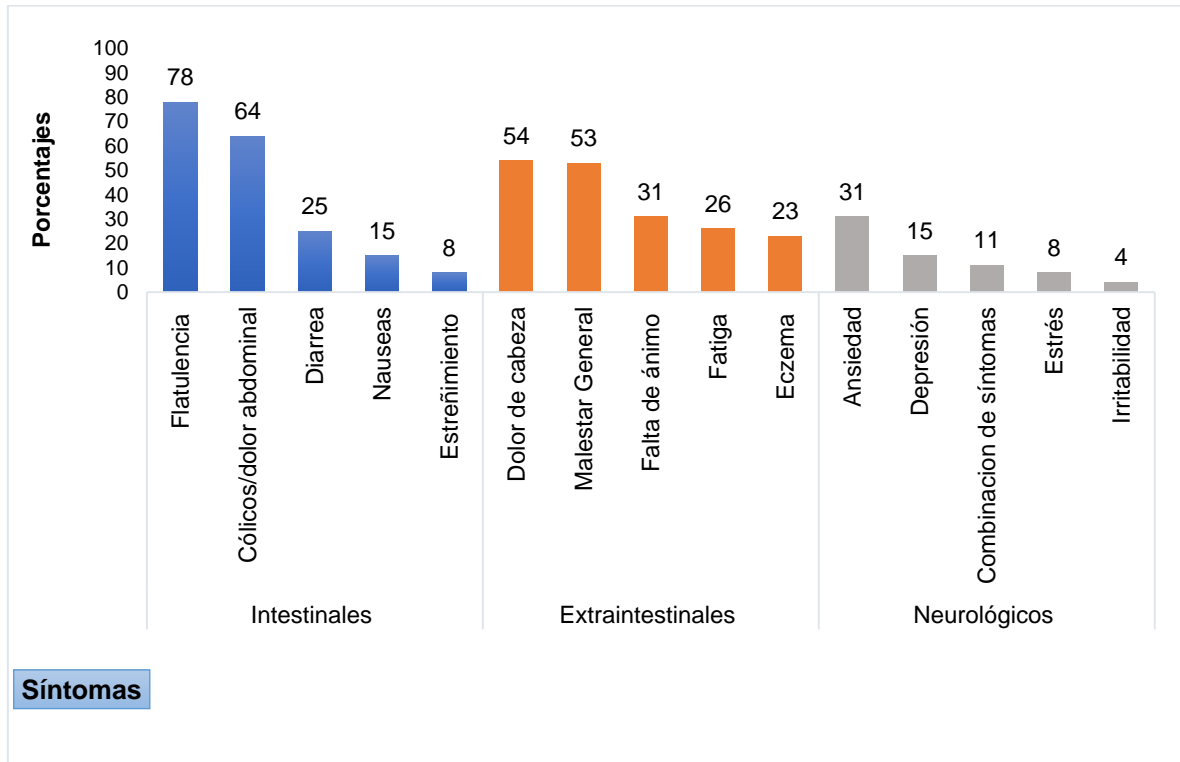


Tabla 2. Genotipado Vs. Grados de Sensibilidad al Trigo y Gluten según IgG en los pacientes abordados.

Genotipado alelos	Grados de sensibilidad								
	Sin sensibilidad			Sensibilidad Leve		Sensibilidad Moderada		Sensibilidad Elevada	
	Trigo	Gluten	Negativo Trigo y gluten	Trigo	Gluten	Trigo	Gluten	Trigo	Gluten
Combinación de DQs (N=55, 55%)			19	31	30	4	5	1	1
DQ2+DQ8 (n=21, 21%)		2	8	11	9	1		1	2
DQ1+DQ3 (n=24, 24%)	1	3	6	15	14	1	1	1	

En la Figura 6, se describen los síntomas intestinales, extraintestinales y neurológicos encontrados en los pacientes con PGG. Los síntomas intestinales más recurrentes, fueron: flatulencia (78%), dolor abdominal (64%), diarrea (25%), nauseas (15%) y estreñimiento (8%). Las manifestaciones extraintestinales mayormente encontradas fueron: dolor de cabeza (54%), malestar general (53%), falta de ánimo (31%), fatiga (26%) y eczema (23%). Los síntomas neurológicos más frecuentes fueron: ansiedad (31%), depresión (15%), combinación de síntomas neurológicos (11%), estrés (8%) e irritabilidad (4%).

Figura 6. Síntomas intestinales, extraintestinales y neurológicos en pacientes con PGG.



En la Tabla 3, se describe, el riesgo epidemiológico para el desarrollo de síntomas intestinales en pacientes con PGG según el tipo de alelo. Los pacientes con mayor número de síntomas intestinales fueron los DQ1, al manifestar 4 de 5 parámetros estudiados. Por su parte los DQ8 positivos, presentaron 3 de 5 síntomas estudiados mientras los DQ2 y DQ3 positivos, mostraron 2 de 5 de los síntomas intestinales, cada uno, respectivamente.

Al describir el riesgo de aparición para cada síntoma intestinal, se observó que los pacientes con DQ1 presentaron: diarrea (OR=2,25), cólicos (OR=1,84), náuseas (OR=1,54) y flatulencia (OR=1,08). Los DQ8 positivos: estreñimiento (OR=1,30), diarrea (OR=1,20) y náuseas (OR=1,1). Los DQ2 presentaron mayor riesgo para diarrea (OR=1,86) y flatulencia (OR=1,06) y los pacientes DQ3 más probabilidad de flatulencia (OR=2,71) y diarrea (OR=1,00). El riesgo de desarrollo de estos síntomas en pacientes con PGG fue con 95% de confianza.



Tabla 3. Odds Ratio (OR) de síntomas intestinales en pacientes con PGG según alelos: DQ2, DQ8, DQ1 Y DQ3.

Síntomas	OR- DQ2	IC (95%)- DQ2	OR- DQ8	IC (95%)- DQ8	OR- DQ1	IC (95%) DQ1	OR- DQ3	IC (95%) DQ3
Cólicos	0,92	0,40– 2,10	0,91	0,38– 2,17	1,84	0,78-4,31	0,51	0,21-1,20
Náuseas	0,44	0,14-1,36	1,1	0,33-3,45	1,54	0,49-4,90	0,48	0,13-1,85
Flatulencia	1,06	0,31– 3,10	0,85	0,32– 2,27	1,08	0,42-2,77	2,71	0,84-8,78
Diarrea	1,86	0,72– 4,83	1,2	0,49– 3,30	2,25	0,84-6,02	1,00	0,38-2,64
Estreñimiento	0,42	0,10-1,87	1,3	0,29-5,83	0,7	0,17-2,99	0,28	0,03-2,39

Nota: IC (intervalo de confianza). Valores de OR en negrilla (>1).

En la Tabla 4, se presenta el riesgo epidemiológico para el desarrollo de síntomas extraintestinales en pacientes con PGG según tipo de alelo. En los pacientes con DQ8, hubo mayor número de síntomas extraintestinales, al mostrar 4 de los 5 parámetros estudiados. En el caso de los DQ1 y DQ3 positivos, manifestaron 2 de los 5 síntomas estudiados, cada uno, respectivamente; mientras que los pacientes con DQ2, no manifestaron riesgo para el desarrollo estos síntomas, al ser su OR inferior a 1.

Los pacientes con DQ8, presentaron más riesgo para el desarrollo de síntomas extraintestinales como eczema (OR=1,51), dolor de cabeza (OR=1,27), malestar general (OR=1,23) y fatiga (OR=1,12). Por su parte, los DQ1 positivos, fueron más propensos al malestar general (OR=2,4), fatiga (OR=1,93) y dolor de cabeza (OR=1,32). Y los pacientes con DQ3, para eczema (OR=1,51) y falta de ánimo (OR=1,02). El riesgo de desarrollo de estos síntomas en pacientes con PGG fue de 95% de confianza.

Tabla 4. Odds Ratio (OR) de síntomas extraintestinales en pacientes con PGG según alelos: DQ2, DQ8, DQ1 y DQ3.

Síntomas extra intestinales	OR- DQ2	IC (95%)- DQ2	OR- DQ8	IC (95%)- DQ8	OR-DQ1	IC (95%)- DQ1	OR-DQ3	IC (95%)- DQ3
Dolor de cabeza	0,53	0,24- 1,20	1,27	0,55- 2,94	1,32	0,59- 2,93	0,54	0,23- 1,27
Malestar general	0,42	0,18- 0,95	1,23	0,53- 2,84	2,41	1,07- 5,43	0,70	0,30- 1,62
Falta de ánimo	0,88	0,37- 2,07	0,65	0,25- 1,68	0,69	0,29- 1,61	1,02	0,41- 2,52
Eczema	0,39	0,15- 1,01	1,51	0,57- 3,98	0,59	0,23- 1,49	1,51	0,57- 3,98
Fatiga	0,46	0,21- 1,04	1,12	0,48-2,6	1,93	0,85- 4,36	0,64	0,27- 1,50

Nota: IC (intervalo de confianza). Valores de OR en negrilla (>1).

En la Tabla 5, se presenta el riesgo epidemiológico para desarrollar síntomas neurológicos en pacientes con PGG según los tipos de alelos. Los pacientes con DQ3, tuvieron más riesgo para desarrollar la totalidad de síntomas con los mayores valores. Síntomas neurológicos combinados (OR=4,70), depresión (OR=2,90), ansiedad (OR=2,33), irritabilidad (OR=2,27), estrés (OR=1,07).

Los pacientes DQ2 presentaron mayor estrés (OR=4,04), síntomas neurológicos combinados (OR=2,38), depresión (OR=2,33) y ansiedad (OR=1,30). Los DQ8, irritabilidad (OR=2,30), síntomas neurológicos combinados (OR=1,70), depresión (OR=1,51) y ansiedad (OR=1,26). Los pacientes con DQ1, estrés (OR=1,48) e irritabilidad (OR=1,46).



Tabla 5. Odds Ratio (OR) de síntomas neurológicos en pacientes con PGG según alelos DQ2, DQ8, DQ1 y DQ3.

Síntomas neurológicos	OR- DQ2	IC (95%) DQ2	OR- DQ8	IC (95%) DQ8	OR- DQ1	IC (95%) DQ1	OR- DQ3	IC (95%) DQ3
Ansiedad	1,30	0,54-3,07	1,26	0,51-3,08	0,83	0,35-1,95	2,33	0,96-5,67
Depresión	2,33	0,69-7,91	1,51	0,49-4,69	0,42	0,14-1,30	2,9	0,95-8,89
Estrés	4,04	0,45-35,91	0,41	0,05-3,63	1,48	0,26-8,49	1,07	0,19-6,15
Irritabilidad	0,75	0,05-12,34	2,20	0,13-35,70	1,46	0,13-16,70	2,27	0,14-37,46
Varios	2,38	0,58-9,72	1,70	0,47-6,17	0,85	0,24-3,03	4,7	1,23-17,88

Nota: IC (intervalo de confianza). Valores de OR en negrilla (>1).

DISCUSIÓN

Los pacientes abordados en este estudio fueron en su mayoría mujeres adultas, ello, podría deberse al hecho de que las mujeres acuden con mayor regularidad a las consultas médicas especializadas, como la consulta de inmunonutrición, bien, para el cuidado de su salud o ante la presencia de algún padecimiento físico en particular. Las mujeres parecen ser más susceptibles al desarrollo de afecciones asociadas con el consumo de gluten y trigo, constituyendo estos compuestos alimentarios factores de riesgo para su salud, este planteamiento ha sido ratificado por la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE)⁽²⁶⁾ ente, que ha expresado, que la exposición por tiempo prolongado a detonantes alimentarios como el trigo y el gluten en mujeres sensibles, condiciona la aparición de infertilidad, problemas menstruales, osteoporosis y anemia, entre otras condiciones, las cuales, inciden negativamente sobre su calidad de vida.

Por otra parte, en cuanto al parámetro “edad” esta fue estadísticamente mayor ($p < 0,01$) en mujeres que en hombres. La edad promedio de los pacientes de esta investigación fue menor a la descrita por Burkhardt et al⁽²⁷⁾, al ubicarse en sus treintas, mientras que, los pacientes con afecciones relacionadas con el trigo y gluten reportados en otras investigaciones^{(19) (21)}, cursan con edades iguales o superiores a los cuarenta años.

Al indagar acerca de la PGG para desarrollar STG con síntomas intestinales, extraintestinales y neurológicos, es importante destacar que el 100% de los pacientes presentó PGG, al expresar al menos un alelo (DQ1, DQ2, DQ3, DQ8) para los genes DQA1 o DQB1. Estos resultados, ratifican lo expresado por Rodrigo ⁽²⁸⁾ quien, destaca la existencia de una elevada incidencia de pacientes con marcadores genéticos para STG, añadiendo además que, aunque su aparición no es criterio diagnóstico definitivo, es importante, el estudio de todos los alelos.

En conformidad con lo expresado anteriormente sobre la importancia del estudio de todos los alelos en la PGG, debe destacarse, que 52% de los pacientes, presentaron distintas combinaciones de todos los alelos, 24% los alelos DQ1+DQ3 y 21% los alelos DQ2+DQ8. La constante presencia de los alelos DQ1 y DQ3 encontrada en nuestros pacientes, parece sugerir, que el rol de estos alelos, ha sido subestimado y muchas veces, obviado en la literatura científica, en especial en el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el consumo de trigo y gluten (STG, AT y EC), siendo circunscrito de forma casi exclusiva, a la presencia de los alelos DQ2 y DQ8, sin tomar en cuenta, la participación de los alelos DQ1 y DQ3, de manera tal, que existe poca información acerca de los síntomas exclusivos de estos alelos. La elevada tasa de incidencia de pacientes con DQ1 y DQ3 encontrada en esta investigación, parece corroborar lo manifestado por Fine et al ⁽²⁹⁾, quienes, al abordar una población de 507 pacientes encontraron que aproximadamente un 30% de ellos, expresaban los alelos DQ1 y DQ3 y que estos, además, desarrollaban síntomas sugestivos de SGNC.

Aunque la totalidad de los pacientes presentó PGG, no todos ellos manifestaron STG mediada por el IgG (trigo 35% vs gluten 39%), este hallazgo, resalta la importancia de la realización de la genotipificación y del IgG cuando se sospecha de la existencia de SGNC, AT o EC, favoreciendo así, el abordaje nutricional oportuno y la minimización de los síntomas orgánicos. Los pacientes estudiados en esta investigación fueron más sensibles al trigo (66%) que al gluten (61%) con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Estos porcentajes fueron superiores a los manifestados por Parera et al ⁽³⁰⁾ quienes, al considerar al IgG como criterio diagnóstico para la SGNC, reportaron que



aproximadamente un 50% de los pacientes estudiados presentan anticuerpos IgG positivos. Al diferenciar la STG por grados mediada por el IgG, se observó predominio de la “sensibilidad leve”, pero debe destacarse, que casi una décima parte de la muestra, mostró sensibilidad “moderada” o “elevada”.

Al diferenciar, la PGG por alelos y compararla con los grados de STG mediada por IgG se pudo observar que los mayores valores se presentaron en los pacientes con combinación de alelos (55%) y predominó la STG leve. Los pacientes que presentaron la combinación de alelos DQ1 y DQ3 manifestaron mayor sensibilidad al trigo y al gluten, que los que presentaron la combinación DQ2 y DQ8. Este hallazgo, resalta aún más la necesidad de realizar un diagnóstico integral del paciente, que incluya las pruebas de PGG con todos sus alelos (DQ1, DQ2, DQ3 y DQ8) y la determinación de IgG, ya que, en esta investigación, hemos podido observar que los síntomas asociados a la STG, suelen ser atribuidos solo a la presencia de los alelos DQ2 y DQ8 de forma automática, aunque nuestros pacientes con alelos DQ1 y DQ3 han mostrado mayor STG y síntomas que el resto de los pacientes, tal y como se expresa en los siguientes párrafos.

Es importante resaltar que el 33% de los pacientes que presentó PGG no manifestó sensibilidad mediada por IgG ni al trigo ni al gluten, sin embargo, expresaron síntomas intestinales, extraintestinales y neurológicos.

El 99% de los pacientes presentaron síntomas intestinales, 73% extraintestinales y 43% neurológicos. Los síntomas intestinales más observados en los pacientes fueron: flatulencia, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Los extraintestinales: dolor de cabeza, malestar general, falta de ánimo y eczema; muchos de los cuales, han sido reportados por Ortiz et al ⁽³¹⁾ como manifestaciones propias de los pacientes que presentan PGG y SGNC.

Con respecto al comportamiento de la sintomatología de STG y su relación con la PGG (tipo de alelos) según Odds Ratio (OR), se observó que los pacientes tendieron a presentar mayor riesgo para desarrollar determinados síntomas según el tipo de alelos que presentaban. En el caso de los pacientes con DQ1, estos mostraron más síntomas

intestinales (diarrea, cólicos, náuseas y flatulencia). Los DQ8 (estreñimiento, diarrea y náuseas); los DQ3 (flatulencia y diarrea) y los DQ2 (diarrea y flatulencia). Se puso de manifiesto, que casi todos los sujetos, presentaron mayor riesgo de síntomas como diarrea y flatulencia, cuando existe PGG y STG; reiterándose lo planteado por Fernández et al ⁽³²⁾ quienes afirmaron que la diarrea, es la manifestación más común en la SGNC. En este estudio la flatulencia ha sido mayormente asociada con la presencia de DQ1 y DQ3 a diferencia de lo señalado por Fernández y Molina ⁽²⁰⁾, quienes lo asociaron únicamente a la presencia de DQ8. Por su parte el estreñimiento estuvo más presente en pacientes DQ8 positivos, como lo expresó, Bruderer et al ⁽³³⁾.

Las manifestaciones extraintestinales encontradas en este estudio son típicas en pacientes con SGNC, como indican Ortiz et al ⁽³¹⁾ siendo los DQ8 positivos quienes mostraron el mayor número. Por su parte, los DQ1 tendieron a presentar: malestar general, fatiga y dolor de cabeza y los DQ3 la falta de ánimo y el eczema. En torno al eczema, puede señalarse que, en este estudio, es el síntoma extraintestinal más frecuente relacionado con la presencia de los distintos alelos, atribuible quizás a lo expresado por Elli et al ⁽³⁴⁾ quienes señalan que los pacientes con EC, SGNC y AT pueden llegar a presentar cuadros de dermatitis atópica de moderada a grave, como consecuencia del consumo de gluten.

El paciente con STG es un individuo con sintomatología compleja y variada, quienes además tienden a presentar síntomas neurológicos que afectan su desempeño, los cuales en este estudio representaron un 43%. Se pudo observar que los síntomas neurológicos como ansiedad, depresión, estrés, irritabilidad y la mezcla de estos, se relacionaron con presencia de DQ3. Los DQ8, presentaron más riesgo para la combinación de síntomas neurológicos, depresión y ansiedad, los DQ2, combinación de síntomas neurológicos y depresión y los DQ1, estrés e irritabilidad. Los hallazgos de esta investigación reiteran lo expresado por otros autores ⁽³⁵⁻³⁹⁾, quienes han indicado que los síntomas neurológicos predominantes en pacientes con enfermedades relacionadas al consumo de trigo y gluten son la depresión, la apatía, la irritabilidad y la ansiedad, patologías que suelen ser tratadas de forma tardía en estos pacientes dado a los retrasos e inconvenientes en su diagnóstico.



CONCLUSIONES

Hubo PGG en TODOS los pacientes abordados al presentar al menos un alelo predisponente, este descubrimiento, exalta la necesidad de realizar la genotipificación completa de los alelos (DQ1, DQ2, DQ3 y DQ8) y no reducirla únicamente a la identificación de DQ2 Y DQ8, dado que, los pacientes con DQ1 y DQ3, también mostraron tendencias para condicionar en el paciente el desarrollo de STG y síntomas intestinales, extra intestinales y neurológicos. La determinación de los alelos DQ1 y DQ3 en los pacientes permite la intervención dietética oportuna y erradicación de la sintomatología que pone en detrimento su calidad de vida.

La PGG sólo se asoció en 65% a la STG, lo que exalta aún más la relevancia de realizar estudios de genotipificación además de la determinación de STG mediada por IgG en la población en general.

La sensibilidad por IgG fue mayor al trigo que al gluten. Aunque la mayor parte de los pacientes mostraron de acuerdo a la intensidad, sensibilidad leve, todos desarrollaron síntomas intestinales, lo que sugiere que existe una respuesta inmune alterada que genera la aparición de síntomas contra el trigo, el gluten y posiblemente, otros componentes.

Es importante destacar que la PGG se asoció principalmente a síntomas intestinales, sin embargo, los pacientes también presentaron síntomas extraintestinales y neurológicos, esto sugiere una posible inflamación sistémica, producto de un intestino permeable que puede alterar el funcionamiento de otros órganos y sistemas

Aunque todos los pacientes presentaron PGG un 33% no manifestó sensibilidad mediada por IgG ni al trigo ni al gluten simultáneamente, sin embargo, todos expresaron síntomas intestinales, extraintestinales y neurológicos, lo que reitera el valor de la realización de las pruebas genéticas

Dado que la STG es una patología en ascenso, de difícil diagnóstico y que impacta negativamente la calidad de vida de las personas y bajo la luz de estos hallazgos, resulta

realmente necesario, la realización de nuevas investigaciones que brinden a la comunidad científica y médica, más información acerca del rol de los alelos DQ3 y DQ1 en el desarrollo de STG y aparición de los síntomas. Así también, diseñar protocolos de acción, dirigidos al diagnóstico y tratamiento de la STG, que incluyan pruebas de PGG con la determinación de todos los alelos involucrados (DQ1, DQ2, DQ3 y DQ8), serología de IgG, para de forma oportuna implementar estrategias dietéticas adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los pacientes que confían en NutriWhite para el abordaje de sus afecciones de salud. También a nuestra familia, que cada día se especializan y hacen honor a sus carreras para brindar a los pacientes servicios de calidad y garantías de salud y vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: Structures, properties and role in grain utilization. *J. Exp. Bot.* 2002; 53: p. 947–958.
2. Stern M, Ciclitira PJ, Van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Mendez E, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: p. 741–747.
3. Piper JL, Gray GM, Khosla C. Effect of prolyl endopeptidase on digestive-resistant gliadin peptides in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 311: p. 213–219.
4. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* 2011; 91: p. 151–175.
5. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas KR, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology.* 2008; 135: p. 194–204.e3.



6. Lammers KM, Khandelwal S, Chaudhry F, Kryszak D, Puppa EL, Casolaro V, et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*. 2011; 132: p. 432–440.
7. Maiuri L, Troncone R, Mayer M, Coletta S, Picarelli A, De Vincenzi M, et al. In vitro activities of A-gliadin-related synthetic peptides: Damaging effect on the atrophic coeliac mucosa and activation of mucosal immune response in the treated coeliac mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: p. 247–253.
8. Leonard M, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. *JAMA*. 2017; 318(7): p. 647-656.
9. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler D, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019; 17: p. 142-161.
10. Mansueto P, Soresi M, Candore G, Garlisi C, Fayer F, Gambino C, et al. Autoimmunity Features in Patients With Non-Celiac Wheat Sensitivity. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021 May; 116(5): p. 1015-1023.
11. Martín A. El sistema HLA en el diagnóstico de la celiaquía. [Online].; 2022 [cited 2023 Abril 20].
12. Catassi C. Sensibilidad al gluten no celíaco: la nueva frontera de los trastornos relacionados con el gluten. *Nutrientes*. 2013; 5: p. 3839–3853.
13. Caminero A, Meisel M, Jabri B, Verdú E. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018.
14. Molina- Infante J, Santoloria S, Montoro M, Esteve M, Fernandez F. Sensibilidad al gluten no celiaca: una revisión crítica de la evidencia actual. *Progresos en gastroenterología*. 2014 Junio-Julio; 37(6): p. 362-71.
15. El País. Un 10% de la población manifiesta sensibilidad al gluten. 2013..
16. Beck M. Clues to gluten sensitivity. 2011. Available from: <https://www.agogegym.com/wp-content/uploads/2012/02/Clues-to-gluten-sensitivity-WSJ.com-3.15.2011.pdf>

17. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of Biomedical Science*. 2012; 88(19).
18. Reig-Otero Y, Mañes J, Manyes i Font L. Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC): manejo nutricional de la enfermedad. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2017; 37(1): p. 171-182.
19. Fernández-Bañares D, Molina J. *Enfermedad Celiaca*. 2017..
20. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Feb; 14(2): p. e0212329.
21. Verdú E, Armstrong D, J M. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: The “No Man's Land” of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(1587-1594).
22. Chandesris M, Malamut G, Verkarre VMB, Macintyre E. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34: p. 590-605.
23. Asociación Médica Mundial. Principios Bioéticos para estudios en Humanos. Declaración de Helsinki. [Online]. 2018. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigac> .
24. Silva J. *Metodología de la Investigación: elementos basicos* Caracas: COBO; 2014.
25. FACE. Federación de Asociaciones de celíacos de España. [Online]; 2023 [cited 2023 Mayo 27. Available from: <https://celiacos.org/sabias-que-la-enfermedad-celiaca-afecta-mas-a-las-mujeres-que-a-los-hombres/> .
26. Thomas N, Gurvich C, Huamng K, Gooley P, Armstrong C. The underlying sex differences in neuroendocrine adaptations relevant to Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2022 July; 66.
27. Burkhardt JG, Chapa-Rodriguez A, Bahna SL. Gluten sensitivities and the allergist. *Allergy*. 2018 July; 73(7): p. 1359-1368.
28. Parera C, Ochoa B, Bonet C. Enfermedad celiaca: quién sabe dónde. *Rev. Ped. Atenc. Primaria*. 2018; 20: p. 269-76.



29. Rodrigo L. Celiac Disease: A Common Unrecognized Health Problem with a Very Delayed Diagnosis. *Medicina*. 2020; 56(9).
30. Fine K, Do K, Shulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(8): p. 1974-82.
31. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero Y. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Rev. chil. pediatr.* 2017 Junio; 88(3): p. 417-23.
32. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, Guardiola G, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. *J. Gastro. hep.* 2016 Octubre; 39(8): p. 535-39.
33. Bruderer González E, Sánchez Juárez N, Marín Sánchez M. Reporte de un caso, enfermedad celiaca en pacientes con sindrom de Down. *Rev Méd Cient.* 2020 Enero 8; 32(1): p. 19-26.
34. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Ferretti F, et al. Diagnóstico de trastornos relacionados con el gluten: enfermedad celíaca, alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celíaca. *World J Gastroenterol.* 2015 Junio 21; 21(23): p. 7110–7119.
35. Santos-Santolaria P, Fernández-Bañares F. Enteropatía sensible al gluten y dispepsia funcional. *J. Gastro. Hep.* 2012 Febrero; 35(2): p. 78-88.
36. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz A, Camargo C. Predictores de la evitación del gluten e implementación de una dieta sin gluten en niños y adolescentes sin enfermedad celíaca confirmada. *J pediatr.* 2012; 161: p. 471–475.
37. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Características clínicas, serológicas e histológicas de la sensibilidad al gluten en niños. *J pediatr.* 2014; 164: p. 463–467.e1.
38. Miró M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Manyes L. Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la

presentación clínica y enfermedades asociadas por edades. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2021 Ago 16; 24.

39. Burkhardt J, Chapa-Rodriguez A, Bahna S. Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy.* 2018; 73: p. 1359–1368.