

RELACIÓN ENTRE LA INTOLERANCIA AL GLUTEN Y PERIODONTITIS

AUTORES

YULIANA CABRERA MARROQUÍN
OSCAR ANDRÉS GUEVARA BERMUDEZ

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
UNICOC
AREA DE EDUCACION AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN PERIODONCIA
BOGOTÁ, 2024**

RELACIÓN ENTRE LA INTOLERANCIA AL GLUTEN Y PERIODONTITIS

AUTORES

YULIANA CABRERA MARROQUÍN
OSCAR ANDRÉS GUEVARA BERMUDEZ

ASESOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO

DR. HERNAN SANTIAGO GARZÓN VERGARA
Odontólogo especialista en periodoncia y pedagogía. Universidad Nacional de
Colombia
Magister en Bioingeniería. Universidad Javeriana

ASESOR ESTADÍSTICO

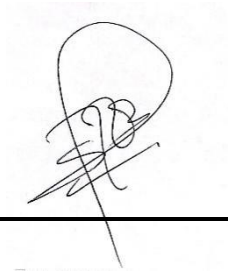
Dr. GERARDO ARDILA

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN PERIODONCIA
BOGOTÁ, 2024**

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

El Trabajo de grado “**RELACIÓN ENTRE LA INTOLERANCIA AL GLUTEN Y PERIODONTITIS**”, fue elaborado por YULIANA CABRERA MARROQUÍN, OSCAR ANDRÉS GUEVARA BERMUDEZ, como requisito para optar por el título de especialista en Periodoncia.

La sustentación se llevó a cabo el 24 de mayo de 2024



Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara
Asesor Científico y Metodológico

Dra. Sonia Rubiela Unriza Puin
Directora el centro de investigación Colegio Odontológico CICO (BOGOTÁ)

Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas
Directora de Investigación y Gestión del Conocimiento
Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC

DEDICATORIA

Dedicado nuestras familias y amigos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a nuestras familias y asesor del trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	9
1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICO	12
1.1 Planteamiento problema	12
1.2 Justificación	16
1.3 Marco teórico.....	20
1.4 Antecedentes	18
2. Objetivos	40
3. Aspectos metodológicos	41
3.1 Tipo de estudio	41
Observacional, descriptivo	41
3.2 Objeto de estudio.....	41
3.3 Muestra.....	41
3.4.1 Criterios de inclusión.....	42
2.6 Definición y operacionalización de variables	43
3.6 Aspectos éticos.....	44
3.7 Conducción del estudio	44
Lugar de investigación	44
3.8 Archivo de datos y sistematización	44
4 RESULTADOS	45
5 DISCUSIÓN.....	47
6 LIMITACIONES	54
7 CONCLUSIONES	54
8 RECOMENDACIONES.....	54
9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

LISTAS ESPECIALES

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables.	36
Tabla 2. Relación de pacientes incluidos en el estudio, diagnóstico periodontal, edad y resultado de RAST-Test Alergeno al gluten.	38

GLOSARIO

Periodontitis: Es una enfermedad inflamatoria crónica común en cavidad oral, inicia y se mantiene por la acumulación de una biopelícula sobre la superficie dental, desencadenando un proceso disbiótico en el hospedero.

Gluten: Es una familia de proteínas de almacenamiento, formalmente conocidas como prolaminas, que se encuentran naturalmente en ciertos granos de cereales, como el trigo, la cebada y el centeno.

Intolerancia al gluten: Es una condición en la que una persona experimenta una variedad de síntomas después de consumir productos alimenticios que contienen gluten.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biopelícula disbiótica que resulta en respuestas inflamatorias destructivas y crónicas que no se resuelven y conducen a la destrucción progresiva de la inserción periodontal y pérdida ósea (1). La periodontitis afecta aproximadamente al 45%-50% de los adultos en sus formas más leves, y aumenta a más del 60% en personas mayores de 65 años. La periodontitis en estadios avanzados es la sexta enfermedad humana más común y se estima que afecta al 11.2% de la población adulta mundial (1). Es crucial destacar que la periodontitis no solo afecta la salud bucal, sino que también se ha relacionado con una serie de condiciones de salud sistémica, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y complicaciones durante el embarazo, entre otras, como la que existe con la intolerancia al gluten, que es un proceso sistémico de naturaleza autoinmune, que afecta a sujetos sensibles por predisposición genética, al exponerse al gluten y que comparten una naturaleza inflamatoria. Aparece a cualquier edad y permanece a lo largo de toda la vida. Es más frecuente en mujeres, como ocurre con otras enfermedades autoinmunes. La intolerancia o sensibilidad al gluten tiende a verse hoy como un conjunto de patologías autoinmunes que se extienden a diferentes sistemas (2).

Esta patología está en aumento en las últimas décadas y estiman que el 4% de la

población global mundial sufre los síntomas de esta y cada año que pasa, nuevos casos se suman engrosando de esta manera la cantidad de personas que son declaradas celíacas en varios países del mundo (3). La prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) en la población general es del 0,5-1%; sin embargo, la mayoría de los pacientes permanecen sin diagnosticar hasta la edad adulta (3). Como “sensibilidad al trigo no celíaca”, es probablemente la dolencia más común relacionada con el gluten, con una prevalencia del 0,5 % al 13 % en la población general (4). En países de Latinoamérica la enfermedad celiaca es rara lo que justificaría la insuficiencia de cifras. (5)

El mecanismo de acción por el cual el gluten desencadena los síntomas gastrointestinales de los pacientes con sensibilidad al gluten es todavía incierto. Probablemente sea debido a la combinación de diferentes vías de acción y no se conocen completamente cómo se produce (6). Curiosamente, entre las personas con EC no diagnosticada y medidas elevadas de actividad inmunológica, se observaron niveles más bajos de periodontitis, sin embargo existen varios inicios clínicos de la enfermedad, el más común causado por la malabsorción (anemia ferropénica, hipovitaminosis, etc.); en algunos casos, el inicio está representado por signos subclínicos, algunos de los cuales se encuentran en la boca (lesiones de tipo herpético, estomatitis aftosa recurrente, hipoplasia y discromía del esmalte, etc.). (7). También se ha informado de la reactividad cruzada de los anticuerpos contra el gluten con las proteínas del esmalte, como la alta reactividad de la IgG anti gliadina

producida en pacientes con enfermedad celíaca no tratados con estructuras del órgano del esmalte (10-11).

Teniendo en cuenta la naturaleza inflamatoria de las dos enfermedades, se genera la hipótesis de investigación relacionada con la posibilidad que una intolerancia al gluten no diagnosticada pudiese agravar el estado periodontal. Aunque la relación entre la intolerancia al gluten y la periodontitis aún no está completamente entendida y estudiada en profundidad, se ha concebido más desde la perspectiva inflamatoria que dietaria. La periodontitis se ha asociado con enfermedades sistémicas y considerando la importancia del microbioma oral, la inmunidad y las enfermedades relacionadas, es plausible explorar si existe una conexión entre la intolerancia al gluten y la enfermedad periodontal (8). Aspectos por considerar para investigar esta posible relación podrían incluir la inflamación y respuesta inmune, tanto la intolerancia al gluten como la periodontitis involucran respuestas inflamatorias y cambios en la respuesta inmune. Explorar cómo estas respuestas pueden interconectarse y afectarse mutuamente podría ser crucial para comprender mejor su relación. El microbioma oral y factores bacterianos, investigar si los cambios en la microbiota oral en personas con intolerancia al gluten podrían influir en la susceptibilidad o progresión de la periodontitis podría ser un área de interés. Por otro lado, analizar factores genéticos y predisposición, permitiría quizá conocer si hay alguna predisposición genética compartida entre la intolerancia al gluten y la susceptibilidad a la periodontitis que podría ser relevante para comprender mejor

cómo se relacionan estas condiciones. Desde el punto de vista dietario, la intolerancia al gluten puede tener efectos de la nutrición y la absorción de nutrientes, dado que las personas con intolerancia al gluten, especialmente aquellas con enfermedad celíaca, a menudo experimentan malabsorción de nutrientes debido al daño en el revestimiento del intestino delgado (4-9). Esta malabsorción puede llevar a deficiencias de nutrientes importantes, como calcio, hierro, vitamina D y vitaminas del complejo B, que son cruciales para la salud oral y la resistencia a la enfermedad periodontal.

1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICO

1.1 Planteamiento problema

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son afecciones crónicas que impactan el sistema gastrointestinal, abarcando incluso la cavidad bucal. Los factores etiopatogénicos posibles abarcan predisposición genética, anomalías en el sistema inmunológico y circunstancias ambientales (10). Es fundamental mantener una alimentación adecuada para lograr un equilibrio y bienestar en la vida. A través de una dieta balanceada, los alimentos proporcionan la energía y los nutrientes esenciales, como proteínas, ácidos grasos, minerales, vitaminas y agua. Algunos alimentos en la dieta contienen gluten, una combinación de gliadinas y gluteninas, proteínas complejas que son particularmente ricas en prolina y glutamina, y que no son completamente digeridas por las enzimas intestinales. La consecuencia de

esta digestión parcial es una mezcla de péptidos que pueden desencadenar respuestas en el organismo, como un aumento en la permeabilidad intestinal y una respuesta inmune adaptativa, similares a las provocadas por la exposición a patógenos gastrointestinales (4).

Algunas personas presentan intolerancia a los alimentos que contienen gluten debido a la producción de anticuerpos contra ciertas proteínas presentes en ellos, lo que origina síntomas con características inmunoinflamatorias. Esta condición se conoce como enteropatía inmunomediada crónica del intestino delgado, desencadenada por la exposición al gluten en la dieta de individuos genéticamente predispuestos. Estos pacientes se distinguen por poseer autoanticuerpos específicos dirigidos contra la transglutaminasa tisular 2 (anti-tTG2), el endomisio y/o el péptido desamidado de la gliadina. A pesar de que aproximadamente el 40% de la población lleva el genotipo HLA-DQ2 o HLA-DQ8, requerido para la aparición de la enfermedad celíaca, solo entre el 2% y el 3% de los portadores de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 desarrollan la enfermedad en etapas posteriores (8). El aumento en la prevalencia de la intolerancia al gluten generalmente se debe a un incremento en el consumo de productos que contienen proteínas derivadas del gluten, acompañado de una predisposición genética que activa un proceso inflamatorio crónico autoinmune. Esta reacción desencadena la aparición de síntomas del trastorno digestivo, impactando negativamente en la calidad de vida de la población (7).

La enfermedad celíaca, una forma avanzada de intolerancia al gluten, suele afectar principalmente a individuos de ascendencia del norte de Europa en edades que oscilan entre los 10 y los 40 años. La prevalencia de esta condición ha aumentado gradualmente con la implementación de mejores métodos de diagnóstico, estimándose actualmente entre 1 de cada 70 a 1 de cada 300 personas. Se ha observado un crecimiento significativo de esta enfermedad en las últimas décadas, afectando aproximadamente al 4% de la población mundial. Cada año se detectan nuevos casos, lo que incrementa el número de personas diagnosticadas en diferentes países. En Latinoamérica, la enfermedad celíaca es poco frecuente, lo que explica la escasez de datos precisos. Los registros principales provienen de Argentina y Brasil, principalmente en zonas con ascendencia caucásica. (9).

La revisión de bases de datos revela la escasez de estudios que establezcan una relación entre la intolerancia al gluten y la enfermedad periodontal en los procesos inflamatorios, considerándolos como factores de riesgo para la población. La falta de conocimiento general sobre la intolerancia al gluten puede resultar en que las personas experimenten síntomas que no relacionan con esta condición (12). La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica altamente prevalente que resulta en la destrucción del hueso alveolar como producto de una disbiosis, especialmente en pacientes con una respuesta anormal del huésped y, en última instancia, conduce a la pérdida de dientes sino se diagnostica y trata (11). En los

Estados Unidos, ~50% de la población > 30 años tienen periodontitis (12). La periodontitis también tiene fuertes vínculos con estados de salud en general y se encuentra entre las 100 principales enfermedades inflamatorias que causan limitaciones físicas afectando la calidad de vida a nivel mundial (4,10). Por lo cual los procesos inmunoinflamatorios implican la acción de citoquinas, las cuales son responsables de la destrucción de los tejidos afectados. Además, los patógenos periodontales pueden modificar la composición de la microbiota intestinal y agravar los procesos inflamatorios, lo que resulta en una alteración de las defensas del huésped (20).

En el pronóstico del desarrollo de la periodontitis asociada a la intolerancia al gluten, la evaluación clínica general de la salud es crucial. En este contexto, las enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal juegan un papel significativo. Se establece que el factor más relevante, cuya presencia aumenta la probabilidad de desarrollar formas generalizadas de periodontitis en el contexto de la intolerancia al gluten, es la presencia de estas enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal, lo que está asociado con la conexión entre la salud de las encías y el intestino (10). Es esencial considerar las posibles vías inflamatorias que conectan la intolerancia al gluten y la enfermedad periodontal. También es importante comprender cómo un paciente puede estar asintomático ante la intolerancia al gluten y cómo esta condición puede eventualmente exacerbar la enfermedad periodontal sin que el paciente sea consciente de ello. Esto genera la necesidad de concienciar sobre la

importancia del desarrollo de investigación en este campo, principalmente porque se ha centrado en la enfermedad celíaca como una de las formas más graves de intolerancia al gluten, que tiene una prevalencia relativamente baja, pero la sensibilidad al gluten no celíaca puede ser una patología más común que no siempre es diagnosticada a tiempo (11).

1.2 Justificación

Al investigar la relación entre la intolerancia al gluten y la periodontitis, se puede abordar la falta de estudios en este campo. Dado que se ha demostrado una estrecha relación entre el desarrollo de periodontitis y enfermedades sistémicas, es crucial profundizar en el conocimiento y la comprensión de la patogenia de la intolerancia al gluten y si existe una posible relación con la enfermedad periodontal. En este sentido, factores como el microbioma oral, el estado de inmunidad y enfermedades relacionadas podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo y progresión de ambas condiciones. El término intolerancia al gluten puede referirse a tres tipos de trastornos humanos: enfermedad celíaca autoinmune, alergia al trigo y sensibilidad al gluten no celíaca (4,5,10).

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica con una prevalencia de hasta el 1%. Se desencadena por el gluten, una proteína rica en glutamina y prolina que se encuentra en el trigo, el centeno y la cebada. La exposición al gluten en individuos susceptibles induce una reacción inflamatoria

mediada por células T e IFN- γ que conduce a la destrucción del revestimiento del intestino delgado. Además, los linfocitos intraepiteliales podrían desempeñar un papel en el proceso de daño de las células epiteliales (13). La Enfermedad Celiaca y la enfermedad periodontal se caracterizan por tener en común el papel de la genética del hospedero y el cambio de la microbiota, pasando de una condición de simbiosis a disbiosis. Debido a la activación crónica subyacente del sistema inmunitario y al daño subsiguiente de las superficies de barrera de la mucosa en el tracto digestivo central en la fisiopatología de la EC, podría aumentar el riesgo de periodontitis. Alternativamente, es plausible que las anomalías subyacentes del sistema inmunitario observadas en la EC puedan contribuir a la disbiosis subgingival y/o a la respuesta inmunitaria destructiva a las exposiciones microbianas subgingivales y la enfermedad clínica subsiguiente (4).

Debido a que el número de personas diagnosticadas con intolerancia al gluten va en aumento, existe la necesidad de enfoques más eficaces y novedosos para tratar los trastornos relacionados con el gluten. A nivel externo, se produce por el consumo de las proteínas prolaminas del gluten presentes en el trigo, la cebada y el centeno. Aunque las proteínas del gluten (gliadinas, gluteninas, hordeínas, secalinas y aveninas) comparten características y orígenes evolutivos similares, poseen diferentes patogenicidades. Una comprensión detallada de las principales propiedades de los agentes causantes de la intolerancia al gluten abre las posibilidades para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos, como con líneas

mejoradas de plantas de trigo, cebada y centeno de baja patogenicidad; vacunas y fármacos enzimáticos terapéuticos renovados. Esto obviará la necesidad de dieta libre de gluten y mejorará la calidad de vida de las personas que padecen intolerancia o sensibilidad no celíaca al gluten (4,5).

1.3 Antecedentes

Investigaciones recientes han explorado la posible asociación entre la enfermedad celíaca y la periodontitis en adultos estadounidenses. La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune desencadenado por la intolerancia al gluten, que a menudo se encuentra en personas que sufren de enfermedad periodontal (1). Si bien la intolerancia al gluten no se menciona específicamente, la enfermedad celíaca se analiza en relación con la periodontitis. Esta también es asociada con defectos del esmalte dental y un microbioma oral alterado, lo que puede contribuir al desarrollo de la enfermedad periodontal. Además, la periodontitis está asociada con numerosas enfermedades inflamatorias. Aunque se necesita más investigación, existe una posible asociación entre la enfermedad celíaca y la periodontitis, lo que justifica una mayor investigación (2).

Un creciente cuerpo de investigación ha identificado un posible vínculo entre la enfermedad periodontal y la intolerancia al gluten (3). En particular, las personas con enfermedad celíaca, una condición caracterizada por la sensibilidad al gluten,

pueden experimentar problemas de salud bucal como resultado de su intolerancia al gluten. Una forma en que el gluten puede afectar la salud bucal es al alterar la capacidad del cuerpo para absorber vitaminas y minerales esenciales, como la vitamina D y la vitamina K, que son importantes para el metabolismo óseo (4). Esto puede conducir a una variedad de problemas dentales, que incluyen hipoplasia del esmalte, caries, periodontitis y pérdida ósea alrededor de los dientes (3,4). De hecho, la investigación ha demostrado que los niños con enfermedad celíaca tienen tasas más altas de biopelícula y bacterias en la saliva, lo que puede contribuir a tasas más altas de caries y enfermedad gingival. Además, las personas con intolerancia al gluten que continúan comiendo gluten pueden experimentar problemas relacionados con los huesos, incluida la porosidad y la pérdida óseas, que también pueden contribuir a la enfermedad periodontal (3). Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que puede haber una interacción compleja entre la intolerancia al gluten y la enfermedad periodontal, siendo los problemas dentales más comunes entre las personas con intolerancia al gluten, particularmente aquellas con enfermedad celíaca. Vale la pena señalar que la intolerancia al gluten puede manifestarse de diferentes maneras, incluso como enfermedad celíaca o como una manifestación de intolerancia.

1.4 Marco teórico

Gluten

El gluten es una proteína de estructura compleja que se puede encontrar principalmente de forma natural en cereales como el trigo, la cebada y el centeno. Se compone principalmente de dos proteínas: gliadina y glutenina. Esta es la responsable de proporcionar elasticidad a la masa de harina y contribuye a la estructura y textura de muchos productos alimenticios horneados.

Las proteínas presentes en el gluten muestran una notable resistencia a la descomposición por parte de las enzimas digestivas del tracto gastrointestinal humano. Este fenómeno conduce a la formación de péptidos nocivos, los cuales desencadenan la enfermedad celiaca y las reacciones alérgicas o de intolerancia en individuos con predisposición genética. Se establece una jerarquía en la toxicidad de estos péptidos, así como en su reconocimiento por parte de las células T del sistema inmunitario. Actualmente, se han desarrollado diversas estrategias para neutralizar los efectos nocivos de los péptidos del gluten. Entre estas, la dieta sin gluten (DSG) se destaca como la más extendida y efectiva, habiendo demostrado su eficacia. Además de la DSG, se han propuesto programas de prevención, terapias enzimáticas y modificaciones genéticas en cereales para reducir su inmunotoxicidad. Aunque el gluten presenta cualidades únicas y

deseables para el consumo humano, también es responsable de enfermedades como la sensibilidad al gluten, que constituye la causa principal de la enfermedad celíaca. La enteropatía sensible al gluten produce alteraciones en la anatomía intestinal, las cuales pueden revertirse mediante la eliminación del gluten de la dieta. (15).

Composición y Estructura del Gluten:

El gluten es conocido por su capacidad para formar una red de gluten cuando se mezcla con agua, lo que confiere elasticidad a la masa. La gliadina y la glutenina son las principales proteínas que componen esta red, con la gliadina siendo responsable de la capacidad de extensión de la masa y la glutenina de su capacidad de retención de gas.

Función del Gluten en la Industria Alimentaria:

El gluten desempeña un papel fundamental en la industria alimentaria, especialmente en la producción de productos horneados como pan, pasteles, galletas y pastas. Su capacidad para retener gas durante la fermentación les confiere a estos productos una estructura esponjosa y una textura deseable.

Aspectos Nutricionales del Gluten

Si bien el gluten es una fuente importante de proteínas en la dieta de muchas personas, también puede representar un desafío para aquellos que tienen intolerancia al gluten o enfermedad celíaca. Además de proteínas, el gluten también contiene carbohidratos, lípidos y minerales, aunque su perfil nutricional puede variar según el cereal del que proviene.

Intolerancia al Gluten y Enfermedad Celíaca:

La intolerancia al gluten se refiere a la incapacidad de digerir o tolerar el gluten, lo que puede provocar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea y distensión abdominal. La enfermedad celíaca es una forma más grave de intolerancia al gluten, caracterizada por una reacción autoinmune del cuerpo al gluten que puede dañar el revestimiento del intestino delgado y provocar problemas de absorción de nutrientes.

Diagnóstico y Tratamiento de la Intolerancia al Gluten

El diagnóstico de la intolerancia al gluten y la enfermedad celíaca generalmente implica pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos específicos y biopsias del intestino delgado para evaluar el daño tisular. El tratamiento principal para ambas

condiciones es seguir una dieta estricta libre de gluten, evitando alimentos que contengan trigo, cebada, centeno y sus derivados.

Tendencias en la Dieta Sin Gluten

En los últimos años, ha habido un aumento significativo en la popularidad de las dietas sin gluten, tanto entre las personas con intolerancia al gluten como entre aquellas que creen que puede tener beneficios para la salud. Sin embargo, es importante tener en cuenta que una dieta sin gluten puede resultar en deficiencias nutricionales sino se planifica adecuadamente.

Trastornos relacionados con el gluten

Los trastornos relacionados con el gluten se activan por la ingesta de granos que contienen gluten por parte de individuos con una predisposición genética y/o inmunológica a estos trastornos. Entre los granos que contienen gluten se encuentra el trigo, el centeno y la cebada (16).

Trigo

El trigo, uno de los granos más significativos y cultivados globalmente, cuenta con una producción que supera las 25,000 variedades. Es una valiosa fuente de

carbohidratos, proteínas, así como de vitaminas y minerales esenciales en la alimentación humana. Este cereal se emplea en una amplia gama de alimentos, incluyendo panes, pastas, pizzas, bulgur, cuscús y bebidas como la cerveza. (15).

Centeno

Es un cereal nutricionalmente muy completo, ampliamente cultivado en muchas partes del mundo, especialmente en regiones de clima frío. Contiene una alta cantidad de proteínas superando al arroz, trigo y avena aportando más lisina que estos otros cereales lo que hace que sea una proteína mejor en cantidad y calidad. Contiene gluten, pero menos cantidad que el trigo se utiliza principalmente para la producción de harina, utilizada en la fabricación de una variedad de productos alimenticios, incluidos panes, galletas, cereales y bebidas alcohólicas como el whisky y el vodka (16).

Cebada

Es un grano que destaca por su contenido de nutrientes como fósforo, potasio, magnesio, hierro y ácidos grasos insaturados, proporcionando grasas saludables y carbohidratos complejos. Además, es una valiosa fuente de fibra β -glucan, asociada con numerosos beneficios para la salud, como la regulación de los niveles de azúcar

en sangre y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se emplea principalmente en la producción de alimentos, como la harina de cebada utilizada en la elaboración de pan, cereales y productos horneados. También es un componente fundamental en la fabricación de bebidas alcohólicas como la cerveza y el whisky, donde se fermenta para producir alcohol (16).

La salud periodontal se ve influenciada por una variedad de factores, entre los que se incluyen la higiene bucal, la genética, los hábitos de vida y el estado de salud general del individuo. Uno de los factores más significativos que afecta la salud periodontal es la inflamación sistémica.

La inflamación sistémica es una respuesta inmunitaria generalizada del cuerpo ante diversas condiciones, como infecciones, enfermedades crónicas y factores de estrés. Esta respuesta inflamatoria puede afectar negativamente la salud periodontal de varias maneras:

1. **Aumento del riesgo de periodontitis:** La presencia de inflamación sistémica crónica puede aumentar la susceptibilidad del individuo a desarrollar periodontitis. La respuesta inflamatoria sistémica puede amplificar la inflamación local en las encías y los tejidos periodontales, exacerbando así la progresión de la enfermedad periodontal.

2. **Respuesta inmunitaria alterada:** La inflamación sistémica puede afectar la respuesta inmunitaria del cuerpo, tanto a nivel local en la cavidad oral como en todo el organismo. Esto puede comprometer la capacidad del sistema inmunitario para combatir las bacterias periodontopatógenas y para controlar la inflamación crónica en los tejidos periodontales.
3. **Interacción con enfermedades sistémicas:** La inflamación sistémica está estrechamente relacionada con diversas enfermedades crónicas, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades autoinmunes. Estas condiciones sistémicas pueden tener un impacto negativo adicional en la salud periodontal, exacerbando la inflamación y aumentando el riesgo de complicaciones periodontales.
4. **Deterioro en la cicatrización de las heridas:** La inflamación sistémica puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de las heridas en los tejidos periodontales. Esto puede prolongar la resolución de la inflamación y la regeneración del tejido dañado, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad periodontal y a la pérdida de tejido de soporte alrededor de los dientes.

Sensibilidad al gluten no celiaca

La sensibilidad al gluten no celiaca se refiere a una condición en la que las personas experimentan síntomas intestinales, extraintestinales o ambos, al consumir granos

que contienen gluten, a pesar de no tener enfermedad celíaca o alergia al trigo. Estos síntomas mejoran cuando se evita el gluten en la dieta.

La causa de la sensibilidad al gluten no celiaca sigue siendo desconocida. También llamada "sensibilidad al trigo no celíaca", esta condición posiblemente sea la más común relacionada con el gluten, con una prevalencia que oscila entre el 0.5 % y el 13% en la población general. La falta de biomarcadores específicos dificulta el diagnóstico, que se basa en la exclusión de la enfermedad celíaca y la alergia al trigo. Por lo tanto, muchos pacientes experimentan síntomas durante años, a menudo confundidos con el síndrome del intestino irritable (SII). Los problemas de salud pueden llevarlos a probar una dieta sin gluten, y si experimentan mejoría, podrían malinterpretar su condición como enfermedad celíaca.

Se ha sugerido que los FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) presentes en los granos que contienen gluten podrían ser responsables de los síntomas gastrointestinales en personas con esta enfermedad, además o en lugar del gluten. Los FODMAP pueden provocar intolerancia leve al trigo, generalmente manifestada por síntomas gastrointestinales.

Esta patología, recientemente identificada y aún objeto de controversia, se caracteriza por una variedad de manifestaciones digestivas y extraintestinales relacionadas con el consumo de gluten y otras proteínas del trigo, en pacientes en

los que se ha descartado la enfermedad celíaca. En los últimos años, se ha debatido sobre su denominación, ya que el gluten no es necesariamente el principal desencadenante, y se ha propuesto llamarla Síndrome de Intolerancia al Trigo.

Como en todas las alergias alimentarias, la patogenia de esta condición se basa en la pérdida de la tolerancia inmunitaria a los antígenos de la dieta. Esto implica la supresión específica de antígenos y respuestas inmunitarias celulares o humorales. Se sugiere que un aumento en la permeabilidad de la barrera mucosa intestinal/epidérmica, debido a una alteración o falta de maduración de la arquitectura epitelial, puede ser responsable de la sensibilización alérgica. Una vez que los antígenos atraviesan la mucosa, las células dendríticas los presentan a las células T CD4+, desencadenando una respuesta Th2 que produce interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13. Esta respuesta Th2 puede resultar en la producción de IgE por parte de los linfocitos B, lo que los prepara para reaccionar ante una nueva exposición al alérgeno (17).

El cuadro clínico típico se manifiesta poco después de la exposición al antígeno, cuando los mastocitos y los basófilos, que están unidos a la IgE, detectan el antígeno y se activan, liberando sustancias vasoactivas potentes como la histamina. Estas sustancias son responsables de los síntomas característicos de las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 (11).

La sensibilidad al gluten no celiaca se clasifica como una forma de intolerancia al gluten y comparte síntomas con enfermedades relacionadas con el gluten, el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad de Crohn. Aunque aún no se ha identificado la proteína dietética causante, se cree que los componentes del trigo que no contienen gluten, como los inhibidores de la tripsina de amilasa (ATI), la aglutinina de germen de trigo (WGA) y los fructanos, podrían ser responsables de los síntomas en las personas que consumen una dieta que incluye gluten. Además, se ha planteado que el glifosato, un herbicida utilizado en la agricultura, también podría contribuir a los síntomas de intolerancia al gluten (14). Los síntomas de la sensibilidad al gluten no celiaca incluyen síntomas tanto intestinales como extraintestinales, que se evalúan cuantitativamente utilizando una escala de calificación numérica con una puntuación que varía de 1 a 10, y pueden afectar a sujetos que no están afectados por la enfermedad celiaca o la alergia al trigo (15). El diagnóstico de la Sensibilidad al Gluten No Celiaca se realiza por exclusión, lo que significa que se descartan la enfermedad celiaca y la alergia al trigo mediante pruebas médicas adecuadas. Si se sospecha de Sensibilidad al Gluten No Celiaca, se puede recomendar a los pacientes que sigan una dieta de eliminación de gluten bajo la supervisión de un médico o un nutricionista. Si los síntomas mejoran con la eliminación del gluten y vuelven cuando se reintroduce en la dieta, se puede confirmar el diagnóstico de Sensibilidad al Gluten No Celiaca.

El tratamiento para la sensibilidad al gluten no celíaca se centra en seguir una dieta sin gluten similar a la que se recomienda para las personas con enfermedad celíaca. Esta es la única forma de tratamiento conocida hasta la fecha y requiere adherirse estrictamente a una dieta que excluya el gluten durante un período prolongado. Aunque no se ha definido claramente la prevalencia de la sensibilidad al gluten no celíaca se ha sugerido que podría ser más común que la enfermedad celíaca. Sin embargo, los individuos con sensibilidad al gluten no celíaca podrían presentar un aumento en los niveles de anticuerpos anti-gliadina IgG2 e IgG4 (14).

Una dieta sin gluten y cómo ayuda a controlar la intolerancia

Una estrategia para manejar la intolerancia al gluten es adoptar una dieta libre de gluten (17). Esta dieta implica excluir de la alimentación los productos que contienen trigo, centeno y cebada, ya que el gluten es la proteína principal presente en estos granos (18). Se considera que una dieta sin gluten es el único tratamiento efectivo para la enfermedad celíaca y puede mejorar los síntomas en personas con sensibilidad al gluten no celíaca, así como en aquellas que padecen enfermedades autoinmunes, no autoinmunes y no alérgicas, como la alergia al trigo (18).

Es importante tener en cuenta que seguir una dieta sin gluten puede ser desafiante y puede llevar a deficiencias de nutrientes o a una ingesta insuficiente de fibra. Por esta razón, se recomienda especialmente que los pacientes que adopten esta dieta trabajen con un médico o dietista capacitado para asegurarse de recibir una

nutrición adecuada y evitar deficiencias (18). Además, muchas personas eligen seguir una dieta sin gluten sin el asesoramiento de un profesional de la salud, lo que puede generar confusión y una implementación incorrecta de la dieta (18-19).

Seguir una dieta sin gluten puede potencialmente evitar la necesidad de terapias farmacológicas con efectos secundarios y costosos, y puede ser utilizada durante recaídas sintomáticas como una forma de terapia para la intolerancia al gluten (18).

Enfermedad celiaca

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune crónico en el que el sistema inmunitario ataca por error al revestimiento del intestino delgado después de la ingestión de gluten. Esta respuesta inmune daña las vellosidades intestinales, las cuales son responsables de la absorción de nutrientes.

Los síntomas de la enfermedad celíaca pueden variar ampliamente y pueden incluir problemas digestivos como diarrea, dolor abdominal y distensión, así como síntomas extraintestinales como fatiga, dolor articular, anemia y erupciones cutáneas.

La prevalencia de la enfermedad celíaca en la población general es del 0.5-1%; sin embargo, la mayoría de los pacientes permanecen sin diagnosticar hasta la edad

adulta. El diagnóstico de la enfermedad celíaca implica pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos específicos y una biopsia del intestino delgado para evaluar el daño a las vellosidades.

En la enfermedad celíaca (EC), se producen alteraciones en las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa. La respuesta innata se caracteriza por un aumento en la expresión de IL-15 y la activación de linfocitos intraepiteliales tipo NK, que ejercen una acción citotóxica sobre los enterocitos. Por otro lado, la respuesta adaptativa está liderada por linfocitos T CD4+ que se activan al interactuar con la gliadina, la cual es presentada por células presentadoras de antígenos que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Esta interacción conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias y desencadena una cascada inflamatoria que resulta en la liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9, causando daño tisular.

La enfermedad celíaca puede manifestarse de diversas maneras clínicas. La presentación más común está asociada con problemas de malabsorción, como anemia ferropénica y deficiencias de vitaminas. Sin embargo, en algunos casos, los signos iniciales pueden ser subclínicos, y algunos de estos pueden manifestarse en la cavidad bucal, como lesiones similares al herpes, estomatitis aftosa recurrente, hipoplasia y decoloración del esmalte dental, entre otros.

La enfermedad celíaca también puede tener consecuencias graves para la salud, incluyendo el desarrollo de otros trastornos autoinmunes como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple, la anemia, la osteoporosis, la infertilidad y el aborto espontáneo, así como afecciones neurológicas como la epilepsia y la migraña, retraso en el crecimiento y tumores intestinales. Además, entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad celíaca se encuentra la dermatitis herpetiforme, una erupción cutánea poco común caracterizada por pápulas y vesículas intensamente pruriginosas en áreas como los antebrazos, las rodillas, el cuero cabelludo o los glúteos.

El tratamiento principal para la enfermedad celíaca es seguir una estricta dieta libre de gluten de por vida. Esto implica evitar todos los alimentos y productos que contengan gluten.

El seguimiento de una dieta sin gluten generalmente conduce a una mejoría significativa de los síntomas y a la curación del intestino delgado en la mayoría de las personas con enfermedad celíaca. Sin embargo, la adherencia a una dieta libre de gluten puede ser desafiante y puede requerir orientación y apoyo continuos por parte de un médico y un nutricionista.

Intolerancia al gluten y sus síntomas

La sensibilidad al gluten no celíaca, también conocida como intolerancia al gluten, es una condición en la que las personas experimentan reacciones adversas después de consumir gluten, sin padecer enfermedad celíaca ni alergia al trigo. Los síntomas pueden variar considerablemente entre los individuos e incluir malestar abdominal, hinchazón, cambios en los hábitos intestinales, fatiga, dolores de cabeza, dificultad para concentrarse, cambios de humor y problemas cutáneos, entre otros. Estos síntomas suelen manifestarse poco después de ingerir alimentos que contienen gluten y mejoran cuando se elimina el gluten de la dieta. Es importante tener en cuenta que los síntomas de la intolerancia al gluten pueden ser similares a los de otras afecciones gastrointestinales, lo que puede dificultar un diagnóstico preciso. Para diagnosticar la intolerancia al gluten, se realiza un análisis adicional para detectar los niveles de un antígeno específico relacionado con el gluten, como la inmunoglobulina E.

RAST test alérgeno al gluten F79)

Es un análisis de laboratorio diseñado para cuantificar los niveles de IgE específica en la sangre. Se utilizan Kilounidades por Litro (KU/L) como referencia para obtener mediciones precisas de las Inmunoglobulinas E. Estas mediciones ayudan a identificar posibles reacciones alérgicas debido a la presencia de anticuerpos contra

péptidos del gluten. Los resultados del análisis de laboratorio incluyen valores numéricos que indican los niveles de IgE específica detectados en la muestra de sangre analizada.

-Clase 0: menor de 0.35 KU/L.

-Clase 1: bajo: 0.35 a 0.69 KU/L.

-Clase 2: moderado: 0.70 a 3.49 KU/L.

-Clase 3: alto: 3.5 a 17.49 KU/L.

-Clase 4: muy alto: 17.5 a 49.0 KU/L.

-Clase 5: muy alto: 50 a 99 KU/L.

-Clase 6: muy alto: mayor o igual a 100 KU/L.

INTERPRETACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN

Clase 0, quiere decir que el paciente es tolerante al gluten, que no se detectan anticuerpos menos de 0.35 KU/L.

Clase 1, Nivel bajo de anticuerpos 0.35 - 0.69 kU/L

Clase 2, Nivel moderado de anticuerpos 0.70 - 3.49 kU/L

Clase 3, Nivel alto de anticuerpos 3.50 - 17.49 kU/L

Clase 4 y 5, Nivel muy alto de anticuerpos 17.50 - 99.99 kU/L

Clase 6, Nivel muy alto de anticuerpos más de 100.00 kU/L

Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial relacionada con biopelículas de placa disbiótica, que se caracteriza por la pérdida progresiva del soporte del diente. Sus principales manifestaciones incluyen la pérdida de inserción clínica, pérdida ósea alveolar evaluada radiográficamente, formación de bolsas periodontales y sangrado gingival. Debido a su alta prevalencia (11.2%) y su capacidad para provocar la pérdida dental, afectar la función masticatoria y la estética, así como contribuir a la desigualdad social y disminuir la calidad de vida, la periodontitis representa un importante problema de salud pública.

Recientemente se ha adoptado un nuevo sistema de clasificación para la periodontitis, donde las formas previamente conocidas como "crónicas" o "agresivas" se agrupan en una categoría única ("periodontitis") y se caracterizan por un sistema de estadificación y gradación multidimensional. La estadificación se basa en la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la complejidad del tratamiento, con cuatro estadificaciones principales. Por otro lado, la gradación proporciona información adicional sobre las características biológicas de la enfermedad, incluyendo la historia de la tasa de progresión, el riesgo de progresión futura, los resultados del tratamiento y el impacto potencial en la salud general del paciente.

El estadio inicial se determina mediante la pérdida clínica de inserción o, sino está disponible, mediante la pérdida ósea radiográfica. Además, la pérdida de dientes atribuible principalmente a la periodontitis puede influir en la definición del estadio. Los factores de complejidad pueden cambiar el estadio diagnóstico, como la presencia de furcaciones II o III, que aumentarían el estadio a III o IV, respectivamente. La gradación se utiliza para indicar la tasa de progresión de la enfermedad, utilizando pruebas directas o indirectas de progresión. Los clínicos asumen inicialmente un grado B y buscan pruebas específicas para cambiar a grado A o C si están disponibles, y luego pueden modificar el grado en función de factores de riesgo adicionales.

Relación entre la enfermedad celíaca y la cavidad oral

La relación entre el tracto gastrointestinal y la cavidad oral es estrecha, ya que comparten manifestaciones clínicas y radiográficas dentro de un mismo sistema morfológico. Se estima que entre el 80% y el 87% de los pacientes con enfermedades gastrointestinales presentan manifestaciones en la cavidad oral. Sin embargo, en los últimos años, ha habido una disminución en la atención prestada a las manifestaciones orales de trastornos relacionados con el gluten, como la enfermedad celíaca (EC) y la sensibilidad al gluten no celíaca (NCGS). Según algunos estudios, los signos y síntomas orales específicos pueden considerarse

como manifestaciones extraintestinales de la EC o la NCGS. Aunque no está claro si el gluten desempeña un papel directo en la periodontitis.

La enfermedad celíaca es una afección en la que el gluten desencadena una respuesta del sistema inmunitario que daña el revestimiento del intestino delgado, lo que dificulta la absorción de nutrientes de los alimentos. Esta enfermedad, de naturaleza autoinmune, presenta síntomas como dolor abdominal, hinchazón, diarrea, estreñimiento, dificultades cognitivas y erupciones cutáneas, entre otros, pero sin provocar daño en los tejidos del intestino delgado. Por otro lado, la sensibilidad al gluten no celíaca se refiere a la experiencia de diversos síntomas después de consumir productos con gluten, aunque no se presente daño en los tejidos intestinales.

El diagnóstico de estas condiciones puede realizarse mediante una prueba de laboratorio que mida los niveles de IgE específicos. Sin embargo, se sabe que la enfermedad periodontal está influenciada por factores de estilo de vida, como la dieta y la nutrición. Algunas investigaciones sugieren que una dieta sin gluten, rica en nutrientes antiinflamatorios como los ácidos grasos omega-3, las vitaminas B1, B2, B3, el ácido fólico y varios minerales, podría mejorar la salud bucal y reducir la inflamación en las encías.

Por otro lado, las deficiencias nutricionales comunes en personas con trastornos relacionados con el gluten, como la deficiencia de vitamina D, calcio, hierro y ácido fólico, pueden aumentar el riesgo de enfermedades periodontales. Factores nutricionales como el consumo excesivo de gluten, deficiencias de nutrientes y consumo de alimentos procesados pueden influir en la intolerancia al gluten.

Es esencial que las personas con intolerancia al gluten trabajen con profesionales de la salud para desarrollar planes de alimentación adecuados a sus necesidades nutricionales individuales, incluyendo alimentos naturales sin gluten como frutas, verduras, legumbres, huevos, carnes magras, pescado y productos lácteos bajos en grasa. Además, los pacientes con enfermedad celíaca deben evitar la exposición al gluten, ya que incluso una pequeña cantidad puede provocar reacciones gastrointestinales graves.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Correlacionar el diagnóstico periodontal y la prueba de intolerancia al gluten en pacientes de la clínica de periodoncia de UNICOC en el año 2024.

2.2 Objetivos Específicos

- Establecer un perfil sociodemográfico de los pacientes incluidos en el estudio.
- Identificar la posible asociación entre la intolerancia al gluten y pacientes diagnosticados con periodontitis Estadio III y IV de la clínica de periodoncia de UNICOC.

3. Aspectos metodológicos

3.1 Tipo de estudio

Observacional, descriptivo

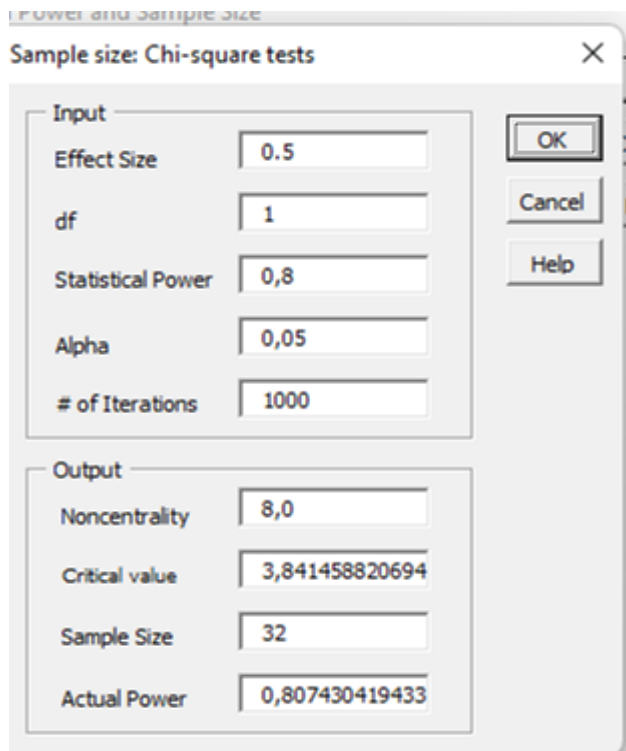
3.2 Objeto de estudio

Identificar la posible relación entre pacientes diagnosticados con periodontitis estadio III y IV y paciente intolerante al gluten sin diagnóstico previo.

3.3 Muestra

Pacientes con diagnóstico de periodontitis estadio III o IV asistentes a las clínicas odontológicas UNICOC.

Cálculo del tamaño muestral:



The image shows a software dialog box titled "Sample size: Chi-square tests". It is divided into two sections: "Input" and "Output".

Section	Parameter	Value
Input	Effect Size	0.5
	df	1
	Statistical Power	0,8
	Alpha	0,05
	# of Iterations	1000
Output	Noncentrality	8,0
	Critical value	3,841458820694
	Sample Size	32
	Actual Power	0,807430419433

Buttons for "OK", "Cancel", and "Help" are visible on the right side of the dialog box.

Tamaño de una muestra para una prueba Chi cuadrado, para evaluar al relación periodontitis vs intolerancia al gluten.

Efecto de error 0,5

Potencia 80%

Confianza 95%

n=32

Se toman 36 para minimizar el error de muestreo.

3.4 Criterios de elegibilidad

3.4.1 Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes adultos con diagnóstico de Periodontitis estadio III y IV.
- ✓ Sistémicamente sanos.
- ✓ Mayores de 18 años.
- ✓ No fumadores o exfumadores de al menos 6 meses.

3.4.2 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes con declaración de dieta libre de gluten.
- ✓ Pacientes con diagnóstico previo de intolerancia al gluten.

3.5 Procedimiento

Los pacientes asistentes a la clínica de periodoncia de UNICOC son valorados clínica y radiográficamente, estableciendo un diagnóstico periodontal. El paciente de envía para toma de RAST test alergeno al gluten f79.

Definición y operacionalización de variables

Variables	Tipo de variable	Naturaleza	Operacionalización de variables	Definición conceptual	Medición
Edad	Independiente	Cuantitativa	Números.	Determinar la edad (años cumplidos) de los pacientes seleccionados para el estudio	Razón
Sexo	Independiente	Cuantitativa	1: masculino 2: femenino	Determinar el sexo de los pacientes seleccionados para el estudio	Nominal
Estadio de periodontitis	Independiente	Cuantitativa	Estadio III Estadio IV	Determinar el estadio de progresión de la enfermedad periodontal	Ordinal
Resultado de examen de laboratorio Rast test alergeno al gluten f79	Independiente	Cuantitativa	-Clase 0: menor de 0.35 KU/L. -Clase 1: bajo: 0.35 a 0.69 KU/L. -Clase 2: moderado: 0.70 a 3.49 KU/L. -Clase 3: alto: 3.5 a 17.49 KU/L. -Clase 4: muy alto: 17.5 a 49.0 KU/L. -Clase 5: muy alto: 50 a 99 KU/L. -Clase 6: muy alto: mayor o igual a 100 KU/L.	Clase 0, quiere decir que el paciente es tolerante al gluten, que no se detectan anticuerpos menos de 0.35 KU/L. Clase 1, Nivel bajo de anticuerpos 0.35 - 0.69 kU/L Clase 2, Nivel moderado de anticuerpos 0.70 - 3.49 kU/L Clase 3, Nivel alto de anticuerpos 3.50 - 17.49 kU/L Clase 4 y 5, Nivel muy alto de anticuerpos 17.50 - 99.99 kU/L Clase 6, Nivel muy alto de anticuerpos más de 100.00 kU/L	Nominal

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

3.6 Aspectos éticos

Según la resolución número 8430 de 1993 la investigación se considera como riesgo CON RIESGO MINIMO.

3.7 Conducción del estudio

Lugar de investigación

Clínica universitaria Colegios de Colombia, Bogotá, Colombia.

3.8 Archivo de datos y sistematización

- Bases de datos utilizadas: Excel.

4 RESULTADOS

Este estudio fue realizado entre enero de 2023 hasta abril de 2024. Inicialmente se realizó un examen clínico periodontal y radiográfico completo para la determinación del diagnóstico periodontal. Se recibieron un total de 36 pacientes. Una vez diagnosticados con periodontitis estadio III o IV, se realizó un: RAST-Test Alérgeno al Gluten f79 a 36 pacientes.

Entre estos 36 pacientes encontramos pacientes entre 20 y 69 años, la proporción según sexo masculino/femenino fue de (17/19). De los cuales, los 36 pacientes a los que se les realizó el examen todos obtuvieron un resultado de ***MENOR DE 0.10 KU/L, la cual es una Clase 0, lo que indica que el paciente es tolerante al gluten.***

SEXO	DIAGNÓSTICO	EDAD	RESULTADO
F	Periodontitis Estadio III	55	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	43	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	69	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	52	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	43	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	69	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	59	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	53	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	43	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	52	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio IV	59	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	42	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	54	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	57	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio IV	28	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	46	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	54	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio IV	48	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio IV	63	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	43	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	49	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	62	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	26	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	46	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	57	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio IV	36	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	61	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	20	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	38	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	42	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio IV	40	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	31	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	33	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	51	Clase O Menor de 0.10KU/L
F	Periodontitis Estadio III	46	Clase O Menor de 0.10KU/L
M	Periodontitis Estadio III	53	Clase O Menor de 0.10KU/L

Tabla 2. Relación de pacientes incluidos en el estudio, diagnóstico periodontal, edad y resultado de RAST-Test Alergeno al gluten f79.

5 DISCUSIÓN

La intolerancia al gluten es una condición en la cual el cuerpo tiene dificultades para procesar y digerir el gluten, una proteína presente en el trigo, la cebada y el centeno. La intolerancia al gluten puede manifestarse de diferentes maneras, siendo la **enfermedad celíaca (EC)** la forma más grave y conocida. Durante décadas la descripción de la EC, cuya prevalencia es relativamente baja (aproximadamente 1% de la población mundial), ha sido ampliamente desarrollada en cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, sin embargo, las manifestaciones clínicas de la EC son amplias. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos, mientras que otros pueden experimentar síntomas graves. Los síntomas más frecuentes son diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y malabsorción. Sin embargo, esta enfermedad también se presenta a través de muchas manifestaciones extraintestinales, incluidas las de la cavidad oral (7).

Si bien la EC afecta principalmente a la parte proximal de la mucosa intestinal, la evidencia sugiere que la activación de las células T impulsada por el gluten se propaga por todo el sistema gastrointestinal. Dado que la boca es el segmento inicial del sistema gastrointestinal, puede proporcionar un sitio fácilmente detectable donde las manifestaciones de EC pueden contribuir significativamente al diagnóstico. Tanto las lesiones del tejido bucal duro como blando se han asociado con la EC, y la coexistencia de aftas con EC podría indicar reacciones autoinmunes

subyacentes (11). Las manifestaciones orales comunes de la EC incluyen úlceras aftosas recurrentes, defectos del esmalte, retraso en la erupción dental, caries múltiples, queilitis angular, atrofia, glositis, sequedad de boca y sensación de ardor en la lengua (12,13). Cuando las personas con EC ingieren gluten, su respuesta inmune provoca inflamación y daño dentro del intestino delgado. Este daño, conocido como atrofia de las vellosidades, precipita malabsorción de nutrientes y un proceso disbiótico (3).

La única terapia validada para la EC es el cumplimiento de una dieta libre de gluten, en casi todos los pacientes celíacos que siguen una dieta con estas condiciones, los síntomas desaparecen y los daños intestinales mejoran progresivamente (34). De acuerdo con la Comisión Europea, un alimento para ser etiquetado como sin gluten debe contener un máximo de 20 ppm de gluten. Se ha informado que la falta de adherencia a una dieta sin gluten aumenta el riesgo de neoplasias malignas y enfermedades cardiovasculares, disminución de la densidad mineral ósea, y peores resultados del embarazo (35). Si bien la EC es una condición de salud bien conocida, persiste el debate sobre si las proteínas del gluten pueden desencadenar síntomas en pacientes sin características de la EC, la llamada **sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC)**, que pueden sospecharse cuando se descartan tanto la EC como la alergia al trigo (30). Estos pacientes que padecen malestar gastrointestinal y manifestaciones extraintestinales no presentan serología de EC e histopatología, pero se quejan de los mismos síntomas de los pacientes celíacos,

que mejoran después de seguir una dieta sin gluten. Además, a diferencia de la EC, los pacientes con SGNC rara vez manifiestan malabsorción y no tienen un mayor riesgo de neoplasias malignas (36).

Se desconoce la prevalencia de SGNC y su etiopatogenia aún no está clara, pudiendo ser el resultado de una activación de la respuesta inmune innata y adaptativa como consecuencia de la exposición al gluten en pacientes con barrera intestinal alterada. Sin embargo, muchos estudios informan que la amilasa, los inhibidores de tripsina (ATI) y los FODMAP contenidos en el trigo también pueden desencadenar los síntomas, al igual que con el gluten, lo que hace que este síndrome no siempre sea tan claro. Además, a diferencia de EC y alergia al trigo, hasta el día de hoy no existen hallazgos serológicos ni histopatológicos que puede confirmar el diagnóstico (37).

De acuerdo con lo anterior, la relación entre periodontitis e intolerancia al gluten en sus diferentes manifestaciones puede llegar a ser un objeto de estudio interesante en la investigación científica debido a su **naturaleza inflamatoria y disbiótica** en común, además de la relación en el eje encía-intestino. Aunque la evidencia es muy limitada y se necesitan más estudios para comprender realmente esta relación. En la presente investigación se determinó que ninguno de los pacientes con periodontitis estadio III o IV presentaban algún grado de SGNC o EC. Si bien las dos enfermedades comparten ejes comunes inflamatorios, con estos resultados no

sería posible indicar que alguna sensibilidad o alergia al gluten tuviesen relación con la gravedad o progresión de la periodontitis. Esto también acude a que la SGNC no siempre es diagnosticada y la ingesta de gluten pudiese agravar la condición del paciente, tanto en sus manifestaciones intestinales como extraintestinales. Sin embargo, en la presente investigación no fue posible establecer esto a nivel periodontal.

Basados en los resultados y entendiendo el origen inflamatorio de las dos enfermedades, es importante destacar que se abre la puerta a la investigación en estas temáticas relacionadas con la dieta y periodontitis. La inflamación es la respuesta natural del sistema inmunológico innato a estímulos externos, como patógenos microbianos y lesiones. Cuando el desencadenante persiste y el sistema inmunológico es constantemente activado, la respuesta inflamatoria puede volverse crónica. La patogénesis de la inflamación es multifactorial. Sin embargo, se ha descrito que la predisposición genética, el estrés psicológico, los factores ambientales y algunos patrones dietéticos están potencialmente implicados en el desarrollo de fenotipos inflamatorios. Hay al menos 50 tipos diferentes de epítomos de gliadina que pueden tener un papel inmunomodulador o citotóxico, que pueden afectar las actividades de permeabilidad intestinal; de hecho, algunos de estos pueden estimular un efecto proinflamatorio (29).

La activación de las células inmunes ante las gliadinas no sólo se observa en los pacientes celíacos, como describen Lammers et al. (30). De hecho, su estudio concluyó que la gliadina inducía una respuesta inflamatoria y, en particular, una producción importante de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-13 e IFN- γ) tanto en pacientes celíacos como en controles sanos, aun cuando los niveles de citoquinas proinflamatorias son mayores en pacientes celíacos (30). De manera similar, Harris et al. (31) demostraron que las células mononucleares de sangre periférica incubadas obtenidas de individuos sanos positivos para HLA-DQ2 produjeron citoquinas proinflamatorias, como IL-23, IL-1 β y TNF- α , cuando se exponen a péptidos de gliadina. La producción de estas citoquinas fue significativamente mayor en pacientes celíacos en comparación con los controles sanos (31).

En consecuencia, Cinova et al. (32), en un estudio de casos y controles, demostraron que la gliadina podría estimular una producción sustancial de TNF- α e IL-8 por parte de los monocitos, principalmente en pacientes celíacos, pero también, en menor medida, en individuos de control sanos. La gliadina también tiene un papel importante en la modificación de la permeabilidad intestinal a través de la reorganización de filamentos de actina y la expresión modificada de proteínas del complejo de unión. La unión de gliadina al receptor CXCR3 determina una liberación de zonulina, una proteína activa, que compromete la integridad de la barrera intestinal a través de los reordenamientos de los filamentos de actina, en última instancia lo que lleva a una permeabilidad intestinal alterada tanto en pacientes

celíacos como no celíacos. Por otra parte, Ziegler et al., mostraron que los inhibidores de la amilasa tripsina, que se encuentran en los cereales que contienen gluten, tienen la capacidad de activar receptores tipo toll, por lo que estimula la liberación de citoquinas inflamatorias e inducen una respuesta inmune de células T tanto en pacientes celíacos como no celíacos (33). De acuerdo con todo lo anterior, la reacción de la gliadina en el cuerpo humano puede desencadenar procesos inflamatorios intestinales, incluso cuando el paciente no sea celiaco.

Si bien en la literatura existen muchos estudios sobre la correlación entre el intestino, microbiota y EC, existen pocos estudios sobre la microflora intestinal y la SGNC y su posible papel en la patogénesis de la enfermedad. García-Mazcorro et al. (38) encontraron un mayor número de géneros *Actinobacillus* y *Ruminococcaceae* en los pacientes SGNC vs los pacientes celíacos y mayores tasas de *Pseudomonas* spp. después del retiro completo del gluten en la dieta. Esto sugiere un posible papel protector de algunos miembros de la familia de *Pseudomonas*; sin embargo, no hay tantos estudios sobre la exactitud del papel de *Pseudomonas* nativas asociadas al intestino (38). El trabajo de Nobel et al. (39), confirmó, que los pacientes con EC y SGNC tenían alteraciones basales en la microbiota intestinal en comparación con controles sanos. Sin embargo, una prueba de gluten de 14 días no produjo ninguna modificación de la microflora intestinal en estos pacientes, que ya tenían una diversidad de microbiota alterada. Esto podría sugerir que las exposiciones periódicas y breves al gluten no interfieren con el

microbioma intestinal. Los datos recopilados hasta ahora coinciden en que tanto los pacientes con EC como con SGNC presentan ***diversos grados de disbiosis***, que puede contribuir a la patogénesis de estas dos enfermedades relacionadas con el gluten. El impacto de la dieta libre en gluten sobre la disbiosis intestinal es controvertido, ya que sólo puede restaurar parcialmente la microbiota intestinal normal y, por otro lado, disminuye la biodiversidad bacteriana (16). Si bien los estudios sobre la microbiota intestinal en los celíacos es abundante y se está escribiendo mucho sobre sus cambios, en pacientes con SGNC, la literatura que revisamos aún es pobre en trabajos sobre la asociación entre la microflora intestinal y alergias alimentarias específicas, como la alergia al trigo (40).

Debido a que la intolerancia al gluten en sus diferentes manifestaciones puede ser desde una sensibilidad a una franca intolerancia, es importante destacar que aquellas alteraciones intestinales causadas por la reacción al gluten pudiesen llegar a tener alguna influencia basados en los preceptos del eje encía-intestino. Cuidar la salud intestinal también se convierte en una forma de cuidar el organismo y la cavidad oral. De allí que, si bien la presente investigación no arrojó resultados asociativos, es importante mencionar que los aspectos dietarios pueden convertirse en un eje clave para investigaciones futuras.

6 LIMITACIONES

Dentro de la realización del estudio no se tuvo en cuenta un análisis de todo el aspecto dietario del paciente. Se indagó sobre uno de los factores, pero es importante realizar un análisis completo de la dieta del paciente.

7 CONCLUSIONES

La intolerancia al gluten no se encontró como un factor de riesgo para el desarrollo de periodontitis en los pacientes examinados. No obstante, es importante considerar que un análisis exhaustivo de la dieta podría revelar que no solo el consumo de gluten podría provocar respuestas inflamatorias, sino también un desequilibrio en la ingesta de ciertos nutrientes, además de factores dietéticos y genéticos específicos de cada población.

8 RECOMENDACIONES

Para las siguientes investigaciones se recomienda realizar un estudio experimental prospectivo en el que se compare pacientes con intolerancia al gluten diagnosticados con periodontitis vs. pacientes intolerantes al gluten con diagnóstico de salud periodontal o gingivitis asociada a biopelícula.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis*. 2015;33(2):141–6.
2. Santiago R, Medina P, Manuel J. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD CELIACA EN LATINOAMERICA: Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis
PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN LATIN AMERICA POPULATION: A systematic review and meta-analysis. *Edu.co*. 2014.
3. Ajdani M, Mortazavi N, Besharat S, Mohammadi S, Amiriani T, Sohrabi A, et al. Serum and salivary tissue transglutaminase IGA (tTG-IGA) level in celiac patients. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):375.
4. Spinell T, DeMayo F, Cato M, Thai A, Helmerhorst EJ, Green PHR, et al. The association between coeliac disease and periodontitis: Results from NHANES 2009-2012. *J Clin Periodontol*. 2018;45(3):303–10.
5. Balakireva A v., Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. Vol. 8, *Nutrients*. MDPI AG; 2016.

6. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 2015 May 1;148(6):1195–204.
7. Nota A, Abati S, Bosco F, Rota I, Polizzi E, Tecco S. General health, systemic diseases and oral status in adult patients with coeliac disease. *Nutrients*. 2020 Dec 1;12(12):1–10.
8. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(15):2606–21.
9. Akhondi H RAB. Gluten associated medical problems. 2022 10 31.
10. Ortiz Catalina, Valenzuela Romina, Lucero A Yalda. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: comparison of 3 different diseases triggered by the same food. *Rev. chil. pediatr.* 2017 June [cited 2023 Apr 25] ; 88(3): 417-423.

11. Kustro T. PhD student of the Department of Dentistry, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University Kiev, Ukraine. ANALYSIS OF MEDICO-SOCIAL AND GENERAL CLINICAL PREDICTORS OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN YOUNG PEOPLE WITH GLUTEN INTOLERANCE. German International Journal of Modern Science. 2021;22(2021):30–4.
12. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kebschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182.
13. Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., ... Bardella, M. T. (2015). *Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. World Journal of Gastroenterology, 21(23), 7110–7119.*
14. Mumolo, M., Rettura, F., Melissari, S., Costa, F., Ricchiuti, A. Nutrients | Free Full-Text | Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity?.

15. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A. Nutrients | Free Full-Text | Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria.

16. Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G. Nutrients | Free Full-Text | Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity.

17. Cabrera-Chávez, F., Dezar, G., Islas-Zamorano, A. Nutrients | Free Full-Text | Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population.

18. Capili, B., Chang, M., Anastasi, J. Feature Article A Clinical Update: Nonceliac Gluten Sensitivity—Is It Really the Gluten?.

19. Elli, L., Roncoroni, L., Bardella, M. Non-celiac gluten sensitivity: Time for sifting the grain.

20. Zhang Y, Qiao D, Chen R, Zhu F, Gong J, Yan F. The association between periodontitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021;2021:6692420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6692420>

21. Feng J, Jin K, Dong X, Qiu S, Han X, Yu Y, Bai D. Association of Diet-Related Systemic Inflammation with Periodontitis and Tooth Loss: The Interaction Effect of Diabetes. *Nutrients*. 2022 Oct 3;14(19):4118.

22. Lucchese A, Di Stasio D, De Stefano S, Nardone M, Carinci F. Beyond the Gut: A Systematic Review of Oral Manifestations in Celiac Disease. *J Clin Med*. 2023 Jun 6;12(12):3874.

23. Wright DM, McKenna G, Nugent A, Winning L, Linden GJ, Woodside JV. Association between diet and periodontitis: a cross-sectional study of 10,000 NHANES participants. *Am J Clin Nutr*. 2020 Dec 10;112(6):1485-1491.

24. Ghaemmaghami, R.S., Bayani, M., Nakhostin, A. *et al.* A pro-inflammatory diet is associated with an increased odds of periodontitis: finding from a case–control study. *BMC Nutr* **9**, 109 (2023).
25. Cassiano LS, Peres MA, Motta JVS, Demarco FF, Horta BL, Ribeiro CC, Nascimento GG. Periodontitis Is Associated with Consumption of Processed and Ultra-Processed Foods: Findings from a Population-Based Study. *Nutrients*. 2022 Sep 10;14(18):3735.
26. Li XY, Wen MZ, Liu H, Shen YC, Su LX, Yang XT. Dietary magnesium intake is protective in patients with periodontitis. *Front Nutr*. 2022 Aug 25;9:976518.
27. Li XY, Liu H, Zhang LY, Yang XT. The association of healthy eating index with periodontitis in National Health and Nutrition Examination Study 2011-2012. *Front Nutr*. 2022 Sep 26;9:999620.
28. Doğan B, Kemer Doğan ES, Özmen Ö, Fentoğlu Ö, Kirzioğlu FY, Calapoğlu M. Synergistic Effect of Omega-3 and Probiotic Supplementation on Preventing Ligature-Induced Periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022 Feb;14(1):114-120.

29. De Punder, K.; Pruimboom, L. The Dietary Intake of Wheat and other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients*. 2013, 5, 771–787.
30. Lammers, K.M.; Khandelwal, S.; Chaudhry, F.; Kryszak, D.; Puppa, E.L.; Casolaro, V.; Fasano, A. 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* 2010, 132, 432–440.
31. Harris, K.M.; Fasano, A.; Mann, D.L. Cutting Edge: IL-1 Controls the IL-23 Response Induced by Gliadin, the Etiologic Agent in Celiac Disease. *J. Immunol.* 2008, 181, 4457–4460.
32. Cinova, J.; Palová-Jelínková, L.; Smythies, L.E.; Cerná, M.; Pecharová, B.; Dvorak, M.; Fruhauf, P.; Tlaskalová-Hogenová, H.; Smith, P.D.; Tučková, L. Gliadin Peptides Activate Blood Monocytes from Patients with Celiac Disease. *J. Clin. Immunol.* 2007, 27, 201–209
33. Ziegler, K.; Neumann, J.; Liu, F.; Fröhlich-Nowoisky, J.; Cremer, C.; Saloga, J.; Reinmuth-Selzle, K.; Pöschl, U.; Schuppan, D.; Bellinghausen, I.; et al. Nitration of Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Increases Their Innate and Adaptive Immunostimulatory Potential *in vitro*. *Front. Immunol.* 2019, 9, 3174.

34. Weaver, K.N.; Herfarth, H. Gluten-Free Diet in IBD: Time for a Recommendation? *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 65, e1901274
35. Al-Toma, A.; Volta, U.; Auricchio, R.; Castillejo, G.; Sanders, D.S.; Cellier, C.; Mulder, C.J.; Lundin, K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019, 7, 583–613.
36. Cárdenas-Torres, F.; Cabrera-Chávez, F.; Figueroa-Salcido, O.; Ontiveros, N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina.* 2021, 57, 526.
37. Elli, L.; Branchi, F.; Tomba, C.; Villalta, D.; Norsa, L.; Ferretti, F.; Roncoroni, L.; Bardella, M.T. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 7110–7119.
38. Garcia-Mazcorro, J.F.; Rivera-Gutierrez, X.; Cobos-Quevedo, O.D.J.; Grube-Pagola, P.; Meixueiro-Daza, A.; Hernandez-Flores, K.; Cabrera-Jorge, F.J.; Vivanco-Cid, H.; Dowd, S.E.; Remes-Troche, J.M. First Insights into the Gut Microbiota of Mexican Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Nutrients* 2018, 10, 1641.
39. Nobel, Y.R.; Rozenberg, F.; Park, H.; Freedberg, D.E.; Blaser, M.J.; Green, P.H.; Uhlemann, A.-C.; Lebwohl, B. Lack of Effect of Gluten Challenge on

Fecal Microbiome in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021, 12, e00441.

40. Bunyavanich, S.; Berin, M.C. Food allergy and the microbiome: Current understandings and future directions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 144, 1468–1477.