



Programa de Doctorado en Medicina

**Diagnóstico, manejo e intervención dietética en pacientes con
sospecha de intolerancia alimentaria a lactosa y/o fructosa**

Tesis Doctoral

Mireya Alexandra Celi Calderón

Directora y directores:

Juan Francisco Merino Torres

María Trelis Villanueva

José Miguel Soriano del Castillo

Febrero de 2025

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: **MERINO TORRES, JUAN FRANCISCO** N.I.F. 19100122W, Departamento/Instituto: MEDICINA Centro: FACULTAD DE MEDICINA.

2.- Apellidos y nombre: **SORIANO DEL CASTILLO, JOSÉ MIGUEL**, N.I.F. 25417389C, Departamento/Instituto: MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA, CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA LEGAL. Centro: FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN.

3.- Apellidos y nombre: **TRELIS VILLANUEVA, MARIA**, N.I.F. 22574002P, Departamento/Instituto: FARMACIA, TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y PARASITOLOGÍA. Centro: FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN.

Tutor o tutora

Apellidos y nombre **MERINO TORRES, JUAN FRANCISCO** N.I.F. 19100122W, Departamento/Instituto: MEDICINA Centro: FACULTAD DE MEDICINA.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **“DIAGNÓSTICO, MANEJO E INTERVENCIÓN DIETÉTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE INTOLERANCIA ALIMENTARIA A LACTOSA Y/O FRUCTOSA”**

de D/Dña. **MIREYA ALEXANDRA CELI CALDERÓN**,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe **FAVORABLE** para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 24 de febrero de 2025

Fdo.: **J.F. Merino**

JUAN
FRANCISCO|
MERINO|
TORRES

Firmado
digitalmente por
JUAN FRANCISCO|
MERINO|TORRES
Fecha: 2025.02.24
19:14:27 +01'00'

Director/a

Fdo.: **J.M. Soriano**

JOSE MIGUEL|
SORIANO|DEL
CASTILLO

Firmado digitalmente
por JOSE MIGUEL|
SORIANO|DEL
CASTILLO
Fecha: 2025.02.24
19:01:03 +01'00'

Director/a

Fdo.: **M. Trelis**

22574002
P MARIA
TRELIS

Firmado
digitalmente por
22574002P MARIA
TRELIS
Fecha: 2025.02.24
18:23:39 +01'00'

Director/a

Fdo.: **J.F. Merino**

JUAN
FRANCISCO|
MERINO|
TORRES

Firmado digitalmente
por JUAN FRANCISCO|
MERINO|TORRES
Fecha: 2025.02.24
19:14:40 +01'00'

Tutor/a

**ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

“Que la felicidad no sea de un momento, sino de todos los días”.

- Mi abuelo.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de años de esfuerzo, dedicación y aprendizaje, pero sobre todo del apoyo incondicional de muchas personas a lo largo de este camino.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a toda mi familia, han sido mi pilar fundamental y me han dado ánimo y cariño en cada paso del camino. A mis padres, por inculcarme el amor por el conocimiento, por ser mi mayor ejemplo de perseverancia y enseñarme a hacer las cosas de corazón; y a mi hermano, por su apoyo siempre. A mi esposo, mi compañero de vida, gracias por tu amor incondicional y paciencia infinita; has sido mi paz en los momentos difíciles y sin tu apoyo este logro no sería posible.

A mis tutores y director María Trelis, José Miguel Soriano y Juan Francisco Merino, gracias por su guía, exigencia y confianza en mí. Su orientación ha sido fundamental para el desarrollo de esta investigación, y su pasión por la investigación y el aprendizaje ha sido una fuente constante de inspiración. María, gracias por acompañarme en cada paso del camino, por cada café, cada palabra de ánimo y por ser una gran amiga además de una profesional maravillosa.

A todas las personas del Hospital La Fe, no sólo les agradezco por su ayuda profesional sino por los ánimos cada día y la buena predisposición con la que me abrieron las puertas y me permitieron trabajar a su lado y aprender de cada uno.

Gracias a todas las personas que me han acompañado, familia, amigos/as y a quienes se han convertido en amigas y amigos durante este tiempo, gracias por compartir conmigo este proceso y hacer este camino más llevadero y una bonita experiencia.

ABSTRACT

In recent decades, the eating habits of the population have undergone significant changes influenced by multiple factors, including the amount and type of food consumed, the processing methods, the frequency of consumption, and other factors that have coincided with modifications in disease patterns and adverse reactions to food, which are increasingly prevalent. Adverse reactions to food, including food intolerances, are closely related to chronic gastrointestinal disorders. They not only share heterogeneous symptomatology, often leading to misdiagnosis, but also could be simultaneously present. Thus, the diagnosis, management, and dietary intervention of patients with suspected lactose and/or fructose intolerance represent a clinical challenge within chronic gastrointestinal disorders, especially because there is no standardized and widely accepted protocol to serve as a guide. Given the growing need to alleviate these pathologies within the population, firstly, an algorithmic approach was proposed to guide the dietary-nutritional management of patients with chronic gastrointestinal disorders in order to optimize the diagnostic process and nutritional treatment, aiming to improve their quality of life and reduce healthcare costs, both for patients and their families, as well as for healthcare systems. Secondly, a cross-sectional study was conducted on the applicability of combining traditional breath tests for carbohydrate intolerance/malabsorption (lactose and fructose) with genetic tests linked to hereditary intestinal alterations: lactase persistence, hereditary fructose intolerance and the risk of celiac disease in 49 patients with suspected carbohydrate intolerance. As for the genetic test results, the lactase non-persistent genotype was identified in 36.7% of cases, with only one case of hereditary fructose intolerance in a heterozygous condition. Celiac disease risk markers were found in 49.0% of the population. Regarding exhaled air testing, lactose and/or fructose malabsorption was observed in 67.3% of patients, and 61.1% of individuals with the lactase non-persistent genotype showed lactose malabsorption. Fructose malabsorption was detected in 45.8% of patients at risk for celiac disease. Thirdly, to evaluate our dietary treatment proposal, we worked with a sample of 44 patients with suspected lactose and/or fructose intolerance, who were reevaluated throughout the dietary-nutritional treatment. Three treatment groups were established: a) patients with the genetic condition of lactase non-persistence or primary lactose intolerance; b) patients with secondary lactose malabsorption; and c) patients with gastrointestinal symptoms and negative results for primary and secondary lactose intolerance. Within each group, subgroups

were defined according to the results of celiac disease risk and secondary fructose malabsorption. Dietary recommendations consisted of **low-lactose, low-fructose, gluten-free, or combined** diets based on a cross-sectional approach to healthy eating. After the nutritional intervention, a significant improvement was observed in all gastrointestinal symptoms, except for reflux and nausea, and an improvement trend was observed in extraintestinal symptoms. In conclusion, early diagnosis and proper management of these dietary-related conditions could not only improve the symptomatology and quality of life of patients, but also transform a chronic condition into one that has a targeted and effective treatment. Health professionals face a variety of scenarios in clinical practice, with situations in which primary and secondary causes overlap, posing a challenge that requires an organized and sequential approach to achieve the expected improvements in the quality of life and diet of patients. The combination of genetic testing with breath testing enhances the efficacy of dietary treatment plans, as these plans are determined based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity. Future research has the potential to delve into other equally important areas related to food intolerances, such as the integration of genetic, metabolic and microbiome data to optimize treatment and develop even more specific dietary recommendations for this group of patients.

Keywords: Lactose intolerance; Fructose intolerance; Celiac disease; Genetic testing; HLA-DQ2/8, dietary management.

RESUMEN

En las últimas décadas, los hábitos alimentarios de la población han sufrido cambios multifactoriales, la cantidad y tipo de alimentos consumidos, el tipo de procesamiento, la frecuencia de consumo, y otros factores que coinciden con modificaciones en los patrones de enfermedades y reacciones adversas a los alimentos cada vez más prevalentes. Las reacciones adversas a los alimentos, dentro de las cuales se incluye a las intolerancias alimentarias, están estrechamente vinculadas con los trastornos gastrointestinales crónicos, y no solo pueden confundirse unos con otros por similitud en su heterogénea sintomatología, sino que, además, pueden presentarse de manera conjunta. Es así que, el diagnóstico, manejo e intervención dietética de los pacientes con sospecha de intolerancia a la lactosa y/o fructosa representan un desafío clínico dentro de los trastornos gastrointestinales crónicos, especialmente porque no existe un protocolo estandarizado y consensuado que sirva de guía. Ante la necesidad creciente de la población para aliviar estas patologías, en primer lugar, se propuso un enfoque algorítmico para guiar el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos y, de esta manera, optimizar el proceso diagnóstico y el tratamiento nutricional tratando de mejorar su calidad de vida y reducir los costos en salud, tanto para los pacientes y sus familias, como para los sistemas de salud. En segundo lugar, se realizó un estudio transversal sobre la aplicabilidad de combinar las pruebas tradicionales de aliento para intolerancia/malabsorción a carbohidratos (lactosa y fructosa) con pruebas genéticas vinculadas con alteraciones intestinales hereditarias: la persistencia de lactasa, la intolerancia hereditaria a la fructosa y el riesgo de enfermedad celíaca en 49 pacientes con sospecha de intolerancia a carbohidratos. En cuanto a los resultados de pruebas genéticas, el genotipo de lactasa no persistente, se identificó en el 36,7% de los casos, con un solo caso de intolerancia hereditaria a la fructosa en condición heterocigota. Los marcadores de riesgo de enfermedad celíaca, se encontraron en el 49,0% de la población. Por otro lado, respecto a las pruebas de aire espirado, se observó malabsorción de lactosa y/o fructosa en el 67,3% de los pacientes, y el 61,1% de los individuos con una genética de lactasa no persistente mostró malabsorción de lactosa. La malabsorción de fructosa se detectó en el 45,8% de los pacientes en riesgo de enfermedad celíaca. En tercer lugar, para evaluar nuestra propuesta de tratamiento dietético, se trabajó con una muestra de 44 pacientes con sospecha de intolerancia a lactosa y/o fructosa, a quienes se revaluó a lo largo del tratamiento dietético-nutricional. Se establecieron tres

grupos de tratamiento: a) pacientes que presentaron la condición genética de lactasa no persistente o intolerancia a lactosa primaria; b) pacientes que presentaron malabsorción de lactosa secundaria; y c) pacientes con síntomas gastrointestinales y resultados negativos para intolerancia a lactosa primaria y secundaria. Dentro de cada grupo, se definieron subgrupos en función de los resultados de riesgo de enfermedad celíaca y malabsorción secundaria de fructosa. Se pautaron recomendaciones dietéticas que consistieron en dietas bajas en lactosa, bajas en fructosa, sin gluten o una combinación de ellas basada de manera transversal en alimentación saludable. Tras la intervención nutricional, se observó una mejora significativa en todos los síntomas gastrointestinales, excepto en reflujo y náuseas, y se apreció una tendencia de mejora en los síntomas extraintestinales. Como conclusión, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de estas patologías alimentarias, no solo podría mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes, sino que permite transformar un cuadro crónico en una condición con un tratamiento dirigido y efectivo. Los profesionales de la salud enfrentan escenarios muy diversos en la práctica clínica, con situaciones en las que se combinan causas primarias y secundarias, lo que plantea un desafío que requiere una gestión ordenada y secuencial para lograr las mejoras esperadas en la calidad de vida y la dieta de los pacientes. La combinación de pruebas genéticas con pruebas de aliento, potencia la eficacia de los planes de tratamiento dietético, pues se determinan en función del perfil genético del paciente y su capacidad de absorción de carbohidratos. Las investigaciones futuras tienen el potencial de profundizar en otras áreas igualmente importantes y relacionadas con las intolerancias alimentarias, como es la integración de datos genéticos, metabólicos y del microbioma para optimizar el tratamiento y desarrollar recomendaciones dietéticas aún más específicas para este grupo de pacientes.

Palabras clave: Intolerancia a Lactosa; Intolerancia a Fructosa; Enfermedad celíaca; Pruebas genéticas; HLA-DQ2/8, manejo dietético.

RESUM

En les últimes dècades, els hàbits alimentaris de la població han experimentat canvis multifactorials, tant en la quantitat i el tipus d'aliments consumits, com en el grau de processament, la freqüència d'ingesta i altres factors que coincideixen amb modificacions en els patrons de malalties i reaccions adverses als aliments, cada vegada més prevalents. Les reaccions adverses als aliments, entre les quals s'inclouen les intoleràncies alimentàries, estan estretament vinculades amb els trastorns gastrointestinals crònics. No sols poden confondre's entre elles per la similitud de la seua simptomatologia heterogènia, sinó que, a més, poden presentar-se de manera concomitant. Així, el diagnòstic, el maneig i la intervenció dietètica dels pacients amb sospita d'intolerància a la lactosa i/o fructosa representen un desafiament clínic dins dels trastorns gastrointestinals crònics, especialment perquè no existeix un protocol estandarditzat i consensuat que servisca de guia. Davant la creixent necessitat de la població d'alleujar aquestes patologies, en primer lloc, es va proposar un enfocament algorítmic per a guiar el maneig dietètic-nutricional del pacient amb trastorns gastrointestinals crònics. D'aquesta manera, es pretenia optimitzar el procés diagnòstic i el tractament nutricional, amb l'objectiu de millorar la seua qualitat de vida i reduir els costos sanitaris, tant per als pacients i les seues famílies com per als sistemes de salut. En segon lloc, es va realitzar un estudi transversal per a avaluar l'aplicabilitat de combinar les proves tradicionals d'alé per a la intolerància/malabsorció de carbohidrats (lactosa i fructosa) amb proves genètiques vinculades a alteracions intestinals hereditàries: la persistència de lactasa, la intolerància hereditària a la fructosa i el risc de malaltia celíaca, en 49 pacients amb sospita d'intolerància a carbohidrats. Respecte als resultats de les proves genètiques, el genotip de lactasa no persistent es va identificar en el 36,7% dels casos, amb un únic cas d'intolerància hereditària a la fructosa en condició heterozigota. Els marcadors de risc de malaltia celíaca es van detectar en el 49,0% de la població. D'altra banda, respecte a les proves d'aire expirat, es va observar malabsorció de lactosa i/o fructosa en el 67,3% dels pacients, i el 61,1% dels individus amb genètica de lactasa no persistent van mostrar malabsorció de lactosa. La malabsorció de fructosa es va detectar en el 45,8% dels pacients amb risc de malaltia celíaca. En tercer lloc, per a avaluar la proposta de tractament dietètic, es va treballar amb una mostra de 44 pacients amb sospita d'intolerància a lactosa i/o fructosa, que van ser reavaluats al llarg del tractament dietètic-nutricional. Es van establir tres grups de tractament: a) pacients amb la condició genètica de lactasa

no persistent o intolerància a lactosa primària; b) pacients amb malabsorció de lactosa secundària; i c) pacients amb simptomatologia gastrointestinal i resultats negatius per a intolerància a lactosa primària i secundària. Dins de cada grup, es van definir subgrups en funció dels resultats de risc de malaltia celíaca i malabsorció secundària de fructosa. Es van pautar recomanacions dietètiques consistents en dietes baixes en lactosa, baixes en fructosa, sense gluten o una combinació d'aquestes, basades de manera transversal en una alimentació saludable. Després de la intervenció nutricional, es va observar una millora significativa en tots els símptomes gastrointestinals, excepte en reflux i nàusees, i es va apreciar una tendència de millora en els símptomes extraintestinals. Com a conclusió, el diagnòstic precoç i el maneig adequat d'aquestes patologies alimentàries no sols podria millorar la simptomatologia i la qualitat de vida dels pacients, sinó que també permet transformar un quadre crònic en una condició amb un tractament dirigit i efectiu. Els professionals de la salut s'enfronten a escenaris molt diversos en la pràctica clínica, amb situacions en què es combinen causes primàries i secundàries, la qual cosa planteja un desafiament que requereix una gestió ordenada i seqüencial per a aconseguir les millores esperades en la qualitat de vida i la dieta dels pacients. La combinació de proves genètiques amb proves d'alé potencia l'eficàcia dels plans de tractament dietètic, ja que es determinen en funció del perfil genètic del pacient i la seua capacitat d'absorció de carbohidrats. Les investigacions futures tenen el potencial d'aprofundir en altres àrees igualment rellevants i relacionades amb les intoleràncies alimentàries, com ara la integració de dades genètiques, metabòliques i del microbioma per a optimitzar el tractament i desenvolupar recomanacions dietètiques encara més específiques per a aquest grup de pacients.

Paraules clau: Intolerància a la lactosa; Intolerància a la fructosa; Malaltia celíaca; Proves genètiques; HLA-DQ2/8; Maneig dietètic.

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AINE: Antiinflamatorios no Esteroideos

ATGt-IgA: Antitransglutaminasa de clase IgA.

DSG: Dieta Sin Gluten

EC: Enfermedad Celíaca

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

FODMAP: oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (por sus siglas en inglés: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols)

GLUT: Transportadores de Glucosa (por sus siglas en inglés: Glucose Transporters)

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos (por sus siglas en inglés: Human Leukocyte Antigens)

IA: Intolerancias Alimentarias

IF: Intolerancia a la Fructosa

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IgG4: Inmunoglobulina G4

IHF: Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

IL: Intolerancia a la Lactosa

IF: Intolerancia a la Fructosa

LIE: linfocitos intraepiteliales

LNP: Lactasa no Persistente

PL: Persistencia de Lactasa

RAA: Reacciones Adversas a los Alimentos.

RHA: Reacciones de Hipersensibilidad a los Alimentos

SGI: Síntomas Gastrointestinales

SGNC: Sensibilidad al Gluten no Celíaca

SIBO: Sobrecrecimiento Bacteriano (por sus siglas en inglés: Small Intestine Bacterial overgrowth)

SII: Síndrome del Intestino Irritable

SNP: variantes polimórficas de nucleótido único

TFGI: Trastornos Funcionales Gastrointestinales

TGIC: Trastornos Gastrointestinales Crónicos

UPF: Alimentos Ultraprocesados (por sus siglas en inglés: Ultra-Processed Foods)

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	19
1. Definiciones, características, síntomas, etiología, diagnóstico y tratamiento de las patologías relevantes	20
1.1. Trastornos Gastrointestinales Crónicos	21
1.2. Reacciones adversas a los alimentos.....	22
1.2.1. Reacciones de hipersensibilidad a los alimentos	24
1.2.2. Intolerancia Alimentaria	25
1.2.2.1. Definición, síntomas y prevalencia.....	25
1.2.2.2. Diagnóstico	27
1.2.2.3. Tratamiento:.....	28
1.3. Intolerancia a lactosa.....	29
1.3.1. Definición, prevalencia y sintomatología	29
1.3.2. Etiología y tipos de intolerancia a la lactosa.....	30
1.3.2.1. Hipolactasia Primaria.....	31
1.3.2.2. Hipolactasia Secundaria.....	31
1.3.3. Diagnóstico de Intolerancia a Lactosa:	32
1.3.4. Manejo dietético.....	33
1.4. Intolerancia a la fructosa.....	34
1.4.1. Definición, prevalencia y sintomatología	34
1.4.2. Etiología y alteraciones en la absorción.....	35
1.4.3. Diagnóstico	38
1.4.4. Manejo dietético.....	38
1.5. Enfermedad Celíaca	39
1.5.1. Definición y prevalencia	39
1.5.2. Sintomatología	41
1.5.3. Diagnóstico	41
1.5.3.1. Estudio Serológico	43
1.5.3.2. Biopsia Duodenal.....	43
1.5.3.3. Estudio Genético	44
1.5.4. Manejo dietético.....	45
CAPÍTULO II: OBJETIVOS	48

Objetivo general y específicos:	49
CAPÍTULO III: ARTÍCULOS PUBLICADOS O ACEPTADOS.....	51
3.1. ARTÍCULO PRIMERO: Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos	52
3.2. ARTÍCULO SEGUNDO: Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders.....	62
3.3. ARTÍCULO TERCERO: Impact of dietary tailored interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing	76
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	107
4.1. Discusión.....	108
4.2. Conclusiones	110
BIBLIOGRAFÍA.....	113
ANEXOS.....	124
ANEXO I: Documento de aprobación Comité de Ética en Investigación en Humanos, Universidad de Valencia	125
ANEXO IV: Documentos de consentimiento informado.....	127
ANEXO V: Informe directores producción científica de la doctoranda.....	136

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Definiciones, características, síntomas, etiología, diagnóstico y tratamiento de las patologías relevantes

En las últimas décadas, los hábitos alimentarios de la población han sufrido cambios multifactoriales, alterando la cantidad y tipo de alimentos consumidos, el tipo de procesamiento, la frecuencia de consumo y otros factores de los patrones de alimentación que a su vez coinciden con modificaciones en los patrones de enfermedades y Reacciones Adversas a los Alimentos (RAA) cuya prevalencia se encuentra en aumento (1, 2). Las RAA, que incluyen tanto las Reacciones de hipersensibilidad a los Alimentos (RHA) mediadas por el sistema inmunitario, como las intolerancias no inmunomediadas, estando ambas estrechamente vinculadas con los Trastornos Gastrointestinales Crónicos (TGIC) y pudiendo confundirse unas con otros por similitud en su sintomatología y, pudiendo presentarse de manera conjunta (3, 4, 5).

En este contexto, la presente Tesis Doctoral explora el diagnóstico, manejo e intervención dietética en pacientes con sospecha de intolerancia a carbohidratos, específicamente lactosa y fructosa, recopilando el trabajo en tres artículos relacionados. El primer artículo, **"Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos"**, aborda el desarrollo de un enfoque algorítmico de pruebas que combina enfoques clínicos tradicionales, como las pruebas de hidrógeno espirado, con herramientas más recientes como las pruebas genéticas. Este enfoque sistemático busca mejorar la precisión diagnóstica y guiar la intervención dietética específica para reducir la necesidad de restricciones innecesarias; además, optimizando el tiempo de tratamiento y calidad de vida de los pacientes. El segundo artículo, **"Pruebas genéticas de intolerancia alimentaria: una herramienta útil para el manejo dietético de trastornos gastrointestinales crónicos"**, profundiza en el uso de la genética como una herramienta clave en el diagnóstico y tratamiento de estas condiciones. La identificación de variantes genéticas asociadas con la malabsorción de lactosa y fructosa, en combinación con las pruebas de aire espirado, permite diseñar intervenciones dietéticas con base en el perfil genético y capacidad de absorción de cada paciente, mejorando tanto la adherencia como la eficacia de los tratamientos dietéticos. Finalmente, el tercer artículo, **"Impacto de las intervenciones dietéticas en pacientes con sospecha de intolerancia a carbohidratos, basado en pruebas genéticas"**, evalúa el efecto de las dietas diseñadas para el perfil de distintos pacientes con sospecha de intolerancia a lactosa y

fructosa, demostrando cómo el uso de pruebas genéticas puede optimizar el manejo dietético. A través de un seguimiento clínico, este estudio examina los resultados de las intervenciones, incluyendo la reversión de la malabsorción en algunos casos y la mejora de Síntomas Gastrointestinales (SGI), destacando la importancia de las pruebas genéticas en la personalización del tratamiento.

La integración de la información recogida en esta investigación pretende avanzar en el campo del manejo de las Intolerancias Alimentarias (IA), proporcionando una base científica para la adopción de enfoques diagnósticos y terapéuticos más efectivos. A través de un enfoque multidisciplinario que combina la genética, la nutrición y la gastroenterología, esta tesis propone un modelo de atención más preciso y efectivo, que permitirá a los profesionales de salud y a los pacientes gestionar mejor sus IA, evitando restricciones dietéticas innecesarias y promoviendo una mejor calidad de vida.

En este primer capítulo se abordarán las características y definiciones patológicas de mayor relevancia, la etiología y factores relacionados con algunas reacciones adversas a los alimentos, las pruebas diagnósticas recomendadas y el manejo dietético de estas condiciones.

1.1. Trastornos Gastrointestinales Crónicos

Los TGIC son afecciones complejas y de difícil manejo que se manifiestan mediante una amplia variedad de síntomas que usualmente presentan un curso crónico de remisión-recaída, con una prevalencia variable a nivel global del 10-20% (6). Esta condición puede ser resultado de la interacción de factores biopsicosociales (7), y pueden ser de origen funcional y presentarse por sí solos o en combinación con enfermedades orgánicas como la Enfermedad Celíaca (EC) y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), entre otras (8). Además, pueden sobreponerse a otras alteraciones digestivas como la Intolerancia a la Lactosa (IL) o a otros carbohidratos (6).

Dentro del grupo de Trastornos Funcionales Gastrointestinales (TFGI) se incluye a toda condición que se manifieste mediante SGI recurrentes en ausencia de daños estructurales o anormalidades anatómicas, inflamación o daño a los tejidos (6, 9, 10). Se consideran trastornos sin una patología clara y de causa desconocida, caracterizados por SGI asociados a una combinación de alteraciones en el eje intestino-cerebro, disfunciones motoras, hipersensibilidad visceral,

alteraciones en la microbiota y función inmunológica y un procesamiento central anormal de las señales sensoriales (10, 11, 12). Debido a que la etiopatogenia de los TFGI sigue siendo incierta, el tratamiento se basa principalmente en un proceso de ensayo y error, orientado a reducir los síntomas más que a lograr un alivio completo (9, 12, 11). En la práctica clínica, aproximadamente un tercio de los pacientes de gastroenterología reportan síntomas de hinchazón abdominal, gases, distensión, dolor y diarrea que pueden llegar a ser tan severos que los pacientes no pueden realizar sus actividades con normalidad; y a menudo permanecen sin explicación cuando las pruebas rutinarias tales como endoscopias e imágenes, resultan negativas (13, 14).

En estos casos, es habitual que se les diagnostique con Síndrome del Intestino Irritable (SII), lo que en algunos casos retrasa la identificación de otras posibles causas como el Sobrecrecimiento Bacteriano (SIBO, por sus siglas en inglés: *Small Intestine Bacterial overgrowth*) o IA (3, 4). Algunos autores sugieren descartar IA y SIBO en pacientes que presentan síntomas como flatulencia inexplicable, hinchazón, diarrea, sensación de plenitud y dolor durante al menos 6 meses, con perfiles hematológicos y bioquímicos normales (3, 4, 5). La falta de un diagnóstico adecuado no solo retrasa el tratamiento, sino que también afecta la calidad de vida de los pacientes, generando problemas de malnutrición, aumentando la ansiedad y el aislamiento social, y elevando los costes para los sistemas de salud; pues usualmente se convierten en pacientes que requieren atención médica constante, pruebas diagnósticas complejas y tratamientos prolongados (4, 5, 15, 16).

1.2. Reacciones adversas a los alimentos

Las RAA, se definen como cualquier reacción anormal que ocurre tras la ingesta de un alimento (17). Las RAA se pueden clasificar en dos grupos principales: mediadas por el sistema inmunitario y a las IA no mediadas por el sistema inmunológico, ambas con una prevalencia en aumento que puede alcanzar alrededor del 20% de la población según algunos autores (1, 3, 16, 18). Esta tendencia coincide con un incremento significativo en las consultas de salud por sospecha de las mal llamadas “intolerancias alimentarias”, un término que se utiliza indiscriminadamente para diferentes tipos de reacciones e hipersensibilidad a los alimentos (19).

Otra de las razones del aumento de estas patologías es una mayor concienciación sobre la relación entre la dieta y la salud, así como el interés de la industria alimentaria en la

comercialización de productos específicos, como los alimentos sin gluten o sin lactosa por ejemplo (20). Adicionalmente, esta difusión en la población ha llevado a la utilización de pruebas diagnósticas de IA con escasa base científica, con el riesgo de inducir la implementación de dietas restrictivas no supervisadas o autodirigidas, lo que puede tener consecuencias adversas para la salud de los pacientes (3, 20).

Las RAA a menudo se confunden por la similitud y heterogeneidad de sus síntomas, generando una discrepancia entre la prevalencia percibida y la real de estas afecciones (3, 17, 21). Sin embargo, las diferencias fisiopatológicas que existen entre las alergias e intolerancias alimentarias, requieren diferentes estrategias de diagnóstico y opciones terapéuticas (3, 17, 18). No identificar correctamente y eliminar los componentes alimentarios detonantes, no solo afecta la calidad de vida del paciente, sino que también puede complicar el desarrollo y curso de la enfermedad; generando problemas digestivos crónicos y daños intestinales severos que provocan malabsorción y diferentes manifestaciones sistémicas, además de aumentar los costes en salud para la familia y el sistema de salud (18).

Además, estas patologías pueden afectar el bienestar general de los pacientes, afectando su vida social e impactando a nivel emocional y psicológico. La necesidad de adoptar una dieta restrictiva, especialmente si no es con la guía de un profesional, puede causar dificultad para consumir alimentos de manera regular o complicar el poder compartir comidas con otros de manera normal, por lo que varios pacientes sienten la necesidad de autolimitarse en el consumo de ciertos alimentos que detonan su sintomatología o grupos enteros que se perciben como detonantes, en algunos casos de manera errónea (14, 22). Como se puede observar en la figura 1, la lactosa, la fructosa y el gluten están consideradas dentro de algunas de las principales causas de RAA (23).

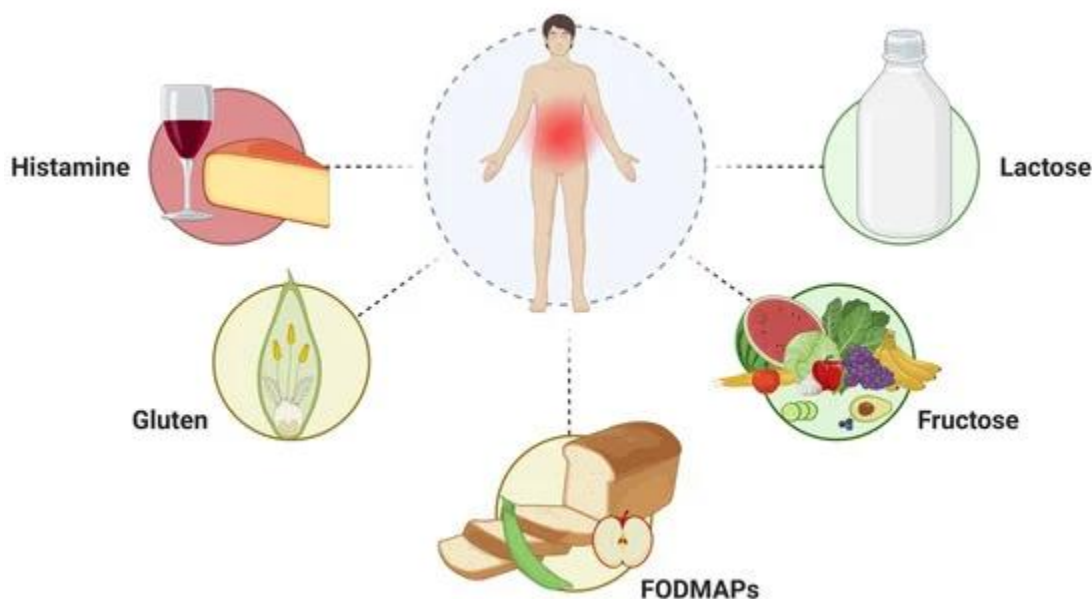


Figura 1: Principales causas de reacción al consumo de alimentos específicos en individuos hipersensibles (23).

Por otro lado, además de las restricciones alimentarias, la ausencia de un diagnóstico claro supone un factor de estrés significativo para los pacientes, afectando su calidad de vida y bienestar. La incertidumbre y la falta de un tratamiento adecuado generan ansiedad e incluso pueden llevar al aislamiento social, ya que los pacientes pueden sentirse limitados para realizar actividades con normalidad o experimentar discriminación debido a su condición (13, 16, 19).

1.2.1. Reacciones de hipersensibilidad a los alimentos

Las RHA se definen como un efecto adverso para la salud que resulta de una respuesta inmunitaria específica a ciertas proteínas de los alimentos y que ocurre de manera reproducible al consumir un alimento determinado (3, 18). La reacción adversa, o reacción de hipersensibilidad, puede variar desde síntomas leves hasta reacciones anafilácticas severas, que pueden ser potencialmente mortales (18). Existen dos tipos de reacciones de hipersensibilidad, aquellas mediadas por Inmunoglobulina E (IgE) (auténticas alergias), y otras en las que no intervienen las IgE, como es el caso de la EC (24), una enfermedad autoinmune de origen alimentario desencadenada por el gluten en personas genéticamente predispuestas, se profundizará sobre esta patología más adelante (3, 25). Otra diferencia importante entre estos dos tipos de reacciones es

que, las mediadas por IgE como la alergia a los frutos secos por ejemplo, son más inmediatas, suelen ocurrir durante la primera hora o dos horas posteriores a la ingesta; mientras que las no mediadas por IgE usualmente tienen lugar después de transcurridas dos horas o más (25, 26).

En algunos países, las reacciones de hipersensibilidad a los alimentos se consideran un importante problema de salud pública, con una prevalencia en aumento en las áreas urbanizadas y un impacto significativo en la vida de los pacientes alérgicos y sus familias (27). Esta condición afecta al 2 - 4% de niños y adultos, y puede tener consecuencias graves, como reacciones severas, incluyendo anafilaxia y una disminución en la calidad de vida (28). Sin embargo, la verdadera prevalencia de RHA mediadas por IgE es considerablemente menor que la autoreportada, e incluso los datos epidemiológicos muestran dificultades para identificar una alergia auténtica mediada por IgE, ya que muchos informes no incluyen una confirmación clínica de la enfermedad (3).

Es importante que los pacientes con sospecha de RHA reciban diagnóstico y orientación adecuados para garantizar que no eviten alimentos de manera innecesaria y que su calidad de vida no se vea aún más comprometida (25, 29). El manejo dietético de estas reacciones, inmunomediadas por IgE o no, usualmente requiere la restricción total de alimentos y productos que puedan contener el alimento detonante en cuestión, incluso en cantidades mínimas como pueden ser las trazas (25). Para ello se requiere de un profesional de salud que guíe a los pacientes para que puedan reconocer los productos que pueden contener el alérgeno mediante lectura de etiquetas y contaminación cruzada pero, además, garantizar que la dieta se mantenga equilibrada y sea adecuada con productos saludables de sustitución (21, 25).

El enfoque de este trabajo no está centrado en las RHA mediadas por IgE, sin embargo, es fundamental poder diferenciarlas de las IA, porque requieren métodos de diagnóstico y tratamientos diferentes a pesar de que pueden estar vinculadas y en algunos casos causar problemas gastrointestinales con sintomatología superpuesta o similar (4, 30).

1.2.2. Intolerancia Alimentaria

1.2.2.1. Definición, síntomas y prevalencia

La división de Microbiota Intestinal para la Salud establecida por la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad (ESNM) define la IA como una reacción fisiológica anormal,

no mediada por el sistema inmunológico y de carácter funcional, a alimentos o componentes alimentarios (21). El presente trabajo se centra en las intolerancias a carbohidratos, específicamente lactosa y fructosa.

La IA se caracteriza por respuestas gastrointestinales no inmunomediadas desencadenadas por el consumo de ciertos alimentos; usualmente, provocando síntomas menos severos que los de las alergias, entre ellos dolor y distensión abdominal, flatulencia y cambios en los hábitos intestinales alrededor de los 90 minutos posteriores a la ingesta de carbohidratos (3, 18, 21, 31, 32). Principalmente se afecta el tracto gastrointestinal, no obstante, también pueden presentarse síntomas extraintestinales como irritación de la piel o dolor de cabeza; y sobre todo, afectan el bienestar general de los pacientes y por lo tanto su calidad de vida (3, 18).

Las IA se clasifican dentro del grupo de RAA no mediadas inmunológicamente (3, 16), pudiendo involucrar mecanismos metabólicos, tóxicos, farmacológicos o por el consumo excesivo de determinados nutrientes (3, 17, 21). Una clara diferencia con las RHA, es que las intolerancias son dosis-dependiente; es decir que la severidad de los síntomas está relacionada con la cantidad ingerida de los alimentos detonantes, a diferencia de las RHA en las que incluso las trazas pueden detonar la sintomatología (3, 6). Es así que, en las IA una mayor cantidad del alimento detonante puede inducir mayor reacción e intensidad de los síntomas, por lo cual, en muchos casos, los pacientes restringen o eliminan alimentos o grupos de alimentos sin un diagnóstico ni guía adecuadas, lo cual podría implicar riesgos para su salud y calidad de vida (18).

El término “intolerancia” ha generado debate en los últimos años, no sólo por su uso indiscriminado y autodiagnóstico frecuente entre los pacientes, sino que además, existe una discrepancia entre la percepción de los efectos adversos a los alimentos, que son comunes, y la verdadera prevalencia de las reacciones no inmunológicas a los alimentos (3). Se estima que la prevalencia actual se encuentra alrededor del 20% en la población general (21).

A pesar de que la IA es muy común en todo el mundo, su diagnóstico a menudo no es sencillo y requiere comprender su amplia presentación clínica, que incluye la gravedad y el momento de aparición de los síntomas (17); además, el mecanismo exacto detrás de muchas IA sigue siendo objeto de investigación (33). Adicionalmente, es importante diferenciar los términos intolerancia y malabsorción. La malabsorción se define como una absorción defectuosa a nivel de

la mucosa intestinal, que puede ser producto de varias patologías o afecciones en el intestino delgado, páncreas, hígado, tracto biliar y/o estómago (20, 34, 35). Por otro lado, la intolerancia, es la combinación de malabsorción con presencia de sintomatología asociada (3, 20). La malabsorción de carbohidratos puede ser de dos tipos; en menor frecuencia causada por un defecto genético congénito o puede estar vinculada a una condición patológica (22).

1.2.2.2. Diagnóstico

El diagnóstico incorrecto o tardío en pacientes que presentan reacciones adversas a los alimentos, como puede ser la sospecha de IA y un historial de TGIC, puede prolongar el malestar y dificultar el tratamiento, afectando negativamente la calidad de vida de los pacientes (3, 6). Al contrario, un enfoque diagnóstico adecuado y un control dietético, tanto de las enfermedades inmunomediadas como no inmunomediadas inducidas por alimentos, pueden ayudar a minimizar las deficiencias nutricionales, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos económicos de su tratamiento (3, 6, 21). Adicionalmente, es importante descartar situaciones inmunomediadas potencialmente graves, como la EC por ejemplo, e igualmente importante es conocer la diferencia entre alergia, malabsorción e intolerancia para poder definir un diagnóstico y tratamiento adecuados (3, 20).

Actualmente existe una amplia variedad de pruebas para detectar alteraciones digestivas, sin embargo, muchas de ellas son pruebas comerciales que no han sido validadas para identificar IA y junto con la falta de protocolos estandarizados, se genera una inmensa confusión y gastos innecesarios tanto para los pacientes como para los sistemas de salud (3, 14). El uso de pruebas no validadas y diagnósticos incorrectos puede llevar a los pacientes a restricciones dietéticas inapropiadas, poniendo en riesgo su adecuación nutricional, aumentando el riesgo de desnutrición y afectando su calidad de vida. Algunos de estos tests incluyen: Inmunoglobulina G (IgG) o Inmunoglobulina G4 (IgG4), específicos para alérgenos, ensayos citotóxicos, pruebas electrodermales, análisis de cabello, iridología, kinesiología, pruebas de pulso, y provocación-neutralización sublingual o intradérmica (14).

Otros autores afirman que el estándar diagnóstico para las IA es la mejoría clínica tras la exclusión del alimento y la reaparición de los síntomas con su reintroducción, aunque la respuesta a los alimentos puede variar dependiendo del contexto y la frecuencia de su consumo (20). No

obstante, cuando existe sospecha de intolerancias, la prueba de aire espirado (hidrógeno y metano) es el método más utilizado debido a que no es invasivo, es económico y fácil de realizar, es altamente sensible y específico; y además, consiste en una prueba objetiva para la evaluación rutinaria de pacientes con resultados negativos en otras pruebas (5, 20, 36).

Adicionalmente, es recomendable realizar una analítica general que incluya determinación de serología para descartar la presencia de patologías como la EC (20). No se debería descartar otras posibles causas antes de tener un diagnóstico claro, por ejemplo, en el estudio de Amieva-Balmori et al. (5), se pudo observar que aproximadamente el 45% de los pacientes con SGI inexplicables presentaron evidencia de SIBO o intolerancia secundaria a la fructosa o a la lactosa.

1.2.2.3. Tratamiento:

La exclusión de un grupo de alimentos específicos puede ser suficiente para resolver una alergia o intolerancia, siempre y cuando se identifique correctamente dicho alimento (16, 20). Esto se conoce como “dieta de eliminación o de exclusión”, la cual implica un plan de alimentación que excluye un alimento o grupo de alimentos que se cree podrían ser los responsables de una reacción adversa. Se eliminan ciertos alimentos durante un período de tiempo y luego se reintroducen durante un período de "desafío", con el objetivo de determinar cuáles son los alimentos que están provocando los síntomas (3, 37, 38). Son útiles en varias RAA, sin embargo, existe poca evidencia sobre la eficacia de dietas de eliminación en ausencia de condiciones específicas como intolerancia a la lactosa, fructosa o una reacción de hipersensibilidad al gluten (39).

En ausencia de un diagnóstico definido, es importante evitar que la persona inicie una escalada de dietas de exclusión o eliminación cada vez más restrictivas (3, 20). El uso de dietas restrictivas se relaciona con un aumento de la prevalencia de trastornos alimentarios causado por la necesidad de un control estricto de la ingesta de alimentos y el riesgo de deficiencias nutricionales (40). Por ello, es necesario que el tratamiento dietético se realice bajo la supervisión de un profesional capacitado como una nutricionista o un médico especialista (3, 20).

El hecho de realizar un análisis y diagnóstico completo con las pruebas sugeridas en este trabajo, busca identificar el posible origen de la intolerancia y evitar que el paciente sufra por largos periodos de tiempo y se someta a tratamientos o pruebas innecesarias sin obtener resultados positivos poniendo en riesgo su estado nutricional y de salud.

1.3. Intolerancia a lactosa

1.3.1. Definición, prevalencia y sintomatología

La IL es una condición con prevalencia muy variable a nivel mundial que se encuentra alrededor del 65 - 74%, siendo menor en Europa y mayor en países hispanoamericanos, asiáticos y africanos, pudiendo alcanzar incluso el 100% en determinadas poblaciones (3, 6, 41, 42).

El mecanismo fisiopatológico responsable de la IL es la malabsorción de éste carbohidrato producto de una deficiencia de la enzima lactasa (18, 37). Sin embargo, no es suficiente para diagnosticar intolerancia, ya que la correlación de los síntomas con la malabsorción es indispensable para este diagnóstico (3). Por lo tanto, se considera malabsorción cuando existe evidencia de incapacidad funcional de la lactasa para hidrolizar lactosa y convertirla en glucosa y galactosa y, se considera IL cuando además se acompaña de SGI (6, 20). Los síntomas pueden ser inespecíficos y de intensidad variable, pues dependen de la cantidad de lactosa ingerida y la susceptibilidad de cada individuo (3, 6, 14).

La IL se caracteriza por la presencia de borborismos, meteorismo, dolor abdominal, flatulencia, náusea, vómito y ocasionalmente deposiciones de baja consistencia tras el consumo de alimentos o productos que contienen lactosa, síntomas que usualmente se manifiestan en la adolescencia y adultez temprana (23, 43). De manera menos común, se han evidenciado casos en donde se produce también estreñimiento debido a la producción excesiva de metano por parte de la microbiota colónica (6). Igualmente, en menor porcentaje, la intolerancia puede producir síntomas extraintestinales como: migraña, mareo, pérdida de concentración, dificultad para la memoria a corto plazo, cansancio intenso, dolor muscular y cambios de comportamiento, entre otros; varios síntomas similares a los de la fibromialgia y SII (3, 6, 21).

Generalmente, los síntomas se presentan de 30 a 120 minutos después del consumo de leche o sus derivados (6) y usualmente al consumir más de 12 g/día (42, 43). La manifestación de síntomas está influenciada por factores intrínsecos como la expresión de lactasa en el intestino delgado, antecedentes de trastornos gastrointestinales o cirugía abdominal, composición del microbioma intestinal, hipersensibilidad visceral, ansiedad y la presencia de trastornos de la interacción intestino-cerebro. Por otro lado, factores extrínsecos como la cantidad de lactosa

consumida y si los productos lácteos se consumen junto con otros alimentos que afectan el tránsito intestinal y la velocidad de tránsito de lactosa al colon, también pueden influir en la absorción de lactosa y por lo tanto en la presencia e intensidad de los síntomas (23, 42).

Por otro lado, es importante diferenciar la IL de otras patologías incluso causadas por los mismos productos lácteos, como puede ser el consumo de proteínas y péptidos (caseínas-casomorfina) que pueden causar molestias similares (6). Las personas que manifiestan síntomas de IL sin pruebas formales se considera que presentan IL autoreportada, mientras que aquellos que dan negativo en la prueba de malabsorción de lactosa se diagnostican como intolerancia funcional a la lactosa (23). Además, cabe recalcar que la deficiencia de lactasa no necesariamente implica IL; muchas personas con malabsorción de lactosa pueden tolerar ciertas cantidades de lactosa en la dieta sin experimentar síntomas (23, 44). Esto se debe a que, además de la actividad de lactasa intestinal, algunos microorganismos de la microbiota colónica como las bacterias lácticas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, tienen actividad de β -galactosidasa, lo cual les permite digerir lactosa. Este proceso de fermentación en el colon podría explicar por qué algunas personas con deficiencia de lactasa experimentan síntomas de IL, mientras que otras no (3, 44, 45).

1.3.2. Etiología y tipos de intolerancia a la lactosa

En condiciones normales, la lactosa es metabolizada por la lactasa, una enzima que se encuentra en el borde en cepillo de los enterocitos, con una expresión máxima en yeyuno medio, en donde está sujeta a poca fermentación debido a que la carga bacteriana en ese nivel es baja (6, 21). Cuando la lactosa no se digiere de manera completa llega intacta a las partes distales del intestino delgado y colon donde las bacterias la fermentan provocando los síntomas descritos anteriormente (6, 43).

Es importante comprender los distintos mecanismos que pueden dar origen a la IL, pues su origen puede ser congénito, primario o secundario a otras enteropatías, e incluso coexistir con otras enfermedades intestinales cuyos síntomas son parecidos, como es el caso del SII, SIBO, EC, entre otros; provocando confusión en el diagnóstico y tratamiento (6, 23, 32, 43). La deficiencia congénita de lactasa es la forma más rara de IL y requiere una restricción de lactosa de por vida; no ha sido objeto de estudio en este trabajo (18, 34).

1.3.2.1. Hipolactasia Primaria

La hipolactasia primaria es el tipo de intolerancia más común, presente en alrededor de 70% de la población, pues es producto de una predisposición genética autosómica recesiva responsable de la disminución gradual de la expresión de la enzima lactasa después de la infancia (3, 6, 34, 37). A nivel mundial, aproximadamente el 68-70% de la población adulta presenta Lactasa no Persistente (LNP), aunque esta prevalencia difiere entre diversas poblaciones y grupos étnicos (5, 23, 44). Las personas que presentan LNP tienen una capacidad limitada para digerir productos lácteos, lo que puede producir síntomas de IL, como dolor abdominal, diarrea y distensión abdominal al consumir lácteos. Los síntomas de la IL generalmente no se presentan hasta que la expresión de lactasa alcanza menos del 50% de actividad (14).

Por otro lado, la lactasa persistente (LP) se refiere a la capacidad de mantener la producción de lactasa durante la vida adulta. En poblaciones donde hay una combinación de individuos que presentan LP y LNP, la IL tiende a aparecer en edades más tardías y se ha observado que las personas que presentan LP homocigotas o heterocigotas, presentan niveles de actividad enzimática diez veces mayor que las personas con no persistencia (6, 3).

La LNP parece no estar vinculada a otras enfermedades digestivas y en patologías como la EII, no se ha observado una mayor prevalencia de IL que en la población general, por lo cual no es necesario restringir el consumo de lácteos en estos casos (3, 6). Por otro lado, en patologías en las cuales se puede ver comprometida la mucosa, como es el caso del SII, la probabilidad de presentar IL es mayor que en la población general (6). Por ejemplo, en el caso de EC, se ha visto que la IL se presenta en 10% de los pacientes y hasta en un 50% cuando hay malabsorción (37). Por ello, es importante realizar un buen diagnóstico y evitar que la IL enmascare patologías más complejas del tracto gastrointestinal que requieren otro tipo de tratamiento (3).

1.3.2.2. Hipolactasia Secundaria

La hipolactasia o IL secundaria o adquirida, se presenta hasta en el 40% de los pacientes y clínicamente se manifiesta con una exacerbación de los síntomas intestinales tras la ingesta de productos lácteos (34). Debido a la ubicación de la lactasa, que se concentra en el yeyuno medio, estos pacientes usualmente experimentan malabsorción de lactosa secundaria a otras patologías que afectan la velocidad del tránsito intestinal o directamente el epitelio de esta parte de la mucosa,

como pueden ser la EC, parasitosis, RHA, SIBO, enfermedad de Crohn, enteritis inducida por radiación/quimioterapia, gastroenteritis virales, cirugías, entre otras (3, 6, 21, 32, 34, 36, 37). En algunos casos la deficiencia enzimática es temporal y mejora al resolver el daño epitelial, pero en caso de que exista predisposición genética, podría causar LNP de manera permanente (6, 23). En otros casos, la recuperación puede tardar varias semanas, incluso después de erradicado el problema de origen, como puede ser una vez eliminado un parásito u otras causas secundarias (34).

1.3.3. Diagnóstico de Intolerancia a Lactosa:

La digestión deficiente de la lactosa puede detectarse a través de varias opciones diagnósticas como pruebas genéticas, enzimáticas o de aliento, siendo la medición de la actividad de la enzima lactasa en biopsias del intestino delgado la más específica, pero también más invasiva que otras (6, 23, 42). En algunos casos, el diagnóstico de IL puede realizarse mediante una anamnesis precisa y una valoración clínica, y se confirma con la desaparición de los síntomas tras evitar los alimentos con lactosa durante 5 a 7 días (3).

En el presente trabajo se han utilizado pruebas de aire espirado con medición de hidrógeno y metano empleando lactosa como sustrato y análisis de mutaciones genéticas para determinar el perfil de cada paciente basado en su capacidad de absorción y su predisposición genética de presentar LNP. A nivel clínico, la prueba diagnóstica más confiable para la IL es la prueba de aliento con hidrógeno, una técnica no invasiva y el método más comúnmente utilizado para evaluar la digestión de lactosa y los síntomas del paciente (3, 18, 23, 42). No obstante, algunos autores reportan que alrededor del 20% de pacientes que presentan un resultado negativo para la prueba de aire espirado con hidrógeno pueden presentar intolerancia a lactosa (43). Por ello, con base en otros estudios, se recomienda analizar niveles de metano junto con el hidrógeno, pues la medición de ambos puede reducir el riesgo de obtener falsos negativos, dado que muchos pacientes producen metano en lugar de hidrógeno (40).

Las pruebas para identificar mutaciones genéticas presentan un importante valor predictivo negativo para identificar IL. La lactasa es codificada y sintetizada en el enterocito por el gen MCM6, localizado en la región cromosómica 2q21; identificar los polimorfismos de nucleótido único (single nucleotide polymorphisms; SNP) que regulan la expresión de este gen permite saber si el paciente tiene o no la capacidad de producir la enzima lactasa (6, 43). Esto representa una

ventaja frente a otras pruebas como el análisis de la mucosa del intestino delgado, en las que es difícil determinar la función de la enzima debido a la distribución irregular de la enzima a lo largo del tubo digestivo (6).

1.3.4. Manejo dietético

El manejo dietético en caso de IL se basa en la restricción de lácteos más no en evitarlos completamente (3, 23). Los lácteos son productos convenientes como parte de la dieta diaria por su valor nutricional, disponibilidad, variedad y relativo bajo costo; son una fuente valiosa de proteínas y otros nutrientes como calcio, magnesio, potasio, zinc y vitamina D (3, 18, 43). No obstante, tampoco son imprescindibles y como parte de una alimentación equilibrada pueden ser reemplazados por opciones saludables no lácteas que aporten los mismos nutrientes (3).

La capacidad para tolerar la ingesta de lactosa varía según la sensibilidad y el umbral de tolerancia de cada persona (6). El umbral de tolerancia a la lactosa proveniente de la dieta, depende de varios factores que pueden emplearse para ralentizar el tránsito intestinal y mejorar la absorción de lactosa, entre ellos; la cantidad consumida, la presencia de otros alimentos en el lumen gastrointestinal, la consistencia, la temperatura; además de factores intrínsecos como la cantidad de expresión residual de lactasa en el intestino y la diversidad de la microbiota gastrointestinal (3, 14, 23).

Aunque un tercio de las personas experimentan molestias con cantidades mínimas de lactosa, es mayor el número de pacientes que puede consumir hasta 240 mililitros de leche o productos lácteos en intervalos amplios (3, 6, 14) y usualmente, en los adultos no suele presentarse intolerancia al consumir una dosis de menos de 5-10 gramos de lactosa (43). Además, la lactosa puede actuar como un prebiótico e inducir una adaptación colónica de la microbiota que permita a los pacientes digerir cierta cantidad de lactosa (3, 23). Eliminar productos lácteos de la dieta no disminuye la expresión de lactasa intestinal en quienes no tienen problemas de absorción, sin embargo, mantener una dieta con productos lácteos promueve la adaptación colónica, mejorando el procesamiento de la lactosa y reduciendo los síntomas de intolerancia (3, 44). Otra alternativa que ha demostrado ser eficaz de acuerdo con algunos autores es el uso de enzimas exógenas administradas en forma de cápsulas o tabletas antes de comer para compensar la falta de enzimas (3, 23).

Algunos estudios indican que ciertas personas atribuyen incorrectamente sus SGI al consumo de lactosa y optan por productos sin lactosa (44). El autodiagnóstico que conlleva a la eliminación innecesaria de lácteos de la dieta sin la guía adecuada, podría implicar la privación de nutrientes que podrían ser esenciales en algunas etapas de la vida (6). Por ello, es fundamental que los pacientes reciban una guía adecuada por parte de profesionales de salud capacitados para poder reconocer los productos que llevan lactosa y al mismo tiempo conocer productos de sustitución equivalentes para evitar alteraciones nutricionales en caso de que lo requieran (3).

1.4. Intolerancia a la fructosa

1.4.1. Definición, sintomatología y prevalencia

La Intolerancia a la Fructosa (IF) se caracteriza por la presencia de SGI en pacientes que presentan malabsorción de este monosacárido alrededor de las 24 horas posteriores a su consumo (7). La malabsorción de fructosa implica la incapacidad de absorber fructosa de manera efectiva debido a una deficiencia o alteración en los transportadores de fructosa en el intestino delgado, lo que puede llevar a la acumulación de fructosa no absorbida en el colon (18). Los síntomas más frecuentes de la IF son dolor y distensión abdominal, flatulencia, diarrea, náusea y vómito (7). Además, algunos estudios consideran que podría ser un factor detonante de episodios de dolor abdominal en pacientes con TFGI y aumentar la predisposición de una mayor sensibilidad gastrointestinal (7, 18).

La fructosa es el más dulce de los monosacáridos, moléculas capaces de ser absorbidas mediante transportadores específicos desde el intestino hacia el torrente sanguíneo (40). Molecularmente es muy similar a la glucosa y aporta también 4 kilocalorías por gramo, sin embargo, tiene un poder saciante menor y por ello se asocia a una mayor ingesta de alimentos (2). Está presente de forma natural en algunas frutas, vegetales y en la miel; pero también se utiliza como edulcorante, siendo el jarabe de maíz alto en fructosa uno de los más utilizados en productos procesados por su bajo costo de producción y su alto poder endulzante (33, 34).

El uso de la fructosa en la industria alimentaria ha aumentado drásticamente debido a su alta solubilidad y dulzura, especialmente en los alimentos ultraprocesados (UPF, por sus siglas en inglés: *Ultra-Processed Foods*), que suelen contener elevadas cantidades de fructosa, sea fructosa

libre, en forma de jarabe de maíz o como parte de otros oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, por sus siglas en inglés: *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols*). El uso y consumo de estos compuestos podría estar relacionado con la aparición de SGI (5, 14, 40, 46). Un estudio realizado por Vos et al. evaluó que el consumo de fructosa per cápita en los estadounidenses, excluyendo la que ocurre de forma natural en frutas y verduras, y se pudo observar un aumento de menos de 0,5 g/d en 1970 a más de 40 g/d en 1997 (40) y otros autores afirman que actualmente el consumo de fructosa por persona es de 75-100 gramos diarios (33).

La prevalencia de IF es menos conocida que la de la lactosa, pero estudios indican que afecta a una considerable parte de la población, con una prevalencia de hasta un 30-40% en ciertos grupos y más en países occidentales (36, 39). Adicionalmente, la prevalencia de intolerancia a fructosa en la población está aumentando a nivel mundial y podría estar relacionada con el mayor consumo de UPF que ha surgido en los últimos años, especialmente en países occidentales (5, 39 47). El exceso de fructosa en la dieta se asocia no únicamente a problemas gastrointestinales y malabsorción, sino que además, se ha visto que dietas ricas en fructosa o glucosa pueden actuar como moduladores de la microbiota intestinal, aumentando la inflamación, la permeabilidad intestinal y alteraciones metabólicas (2). Adicionalmente, el metabolismo y consumo excesivo de fructosa podría estar asociado a mayor producción de ácido úrico y contribuir con otras patologías como el desarrollo de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, obesidad, hígado graso no-alcohólico, entre otras (2, 22, 48, 49).

1.4.2. Etiología y alteraciones en la absorción

Existe una falta de conocimiento sobre el mecanismo exacto de absorción de la fructosa, debido a lo cual es difícil diagnosticar y tratar adecuadamente la malabsorción de este monosacárido (33, 40); sin embargo, se sabe que puede desarrollarse como resultado de causas primarias y secundarias. Dentro de las causas primarias está la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) o fructosemia (50) y una menor expresión del gen ChREBP que regula a los Transportadores de Glucosa 5 (GLUT5, por sus siglas en inglés: *Glucose Transporters*) (34). Respecto a las causas secundarias, la IF puede darse por daños a nivel intestinal, gastroenteritis aguda, medicación, EC, enfermedad de Crohn, el uso de prebióticos, cambios en el estilo de

alimentación, mayor consumo de UPF y el tipo de procesamiento de estos alimentos (5, 39, 40, 46).

En cuanto a intolerancias primarias, se encuentra la fructosemia o IHF, que afecta a una de cada 20.000 personas y, la fructosuria esencial, que es asintomática y no implica consecuencias clínicas (50, 51). La IHF es un trastorno genético poco frecuente en la población de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por la deficiencia de la actividad de la enzima aldolasa B, lo que ocasiona acumulación de fructosa en el hígado, riñón e intestino (51). La IHF suele presentarse por primera vez al introducir alimentos que contienen fructosa durante el proceso de destete de los bebés que son alimentados con leche materna (51, 52). Los lactantes pueden desarrollar de forma aguda letargia, convulsiones y coma; y si esta patología no se trata puede causar insuficiencia renal y hepática (52).

El diagnóstico temprano de IHF es fundamental, pues permite un tratamiento dietético que consiste principalmente en seguir una dieta libre de fructosa, sacarosa y sorbitol durante toda la vida, y el pronóstico a largo plazo es bueno cuando el paciente se adhiere al tratamiento (51, 52, 53). Algunos autores afirman que la calidad de vida de los pacientes con IHF es generalmente buena, sin embargo, se ha podido observar que los pacientes adultos con IHF obtienen puntuaciones más bajas en vitalidad y salud mental, no obstante, se requiere mayor investigación (50). Este tipo de intolerancia no ha sido el objeto de estudio en el presente trabajo.

En el caso de la IF secundaria, una ingesta alta de fructosa puede sobrecargar la capacidad de absorción del intestino delgado, resultando en malabsorción de fructosa incluso en personas sin IHF (18). La fructosa tiene un límite máximo de la carga total que puede ser absorbida a nivel intestinal (14, 54); mientras el consumo de fructosa en la población es cada vez mayor y sobrepasa los 50-80 gramos diarios, se ha visto que más del 50% de la población adulta no puede absorber completamente una carga de 25 gramos de fructosa (39). Algunos estudios han demostrado que dosis altas de fructosa, de 25 a 50 gramos, pueden inducir SGI de malabsorción incluso en personas sanas (14), especialmente si la fructosa se encuentra libre como un monosacárido y no como parte de la sacarosa en concentración equimolar de glucosa y fructosa, que es como se ha empezado a consumir principalmente en las últimas décadas (55, 2, 34).

En pequeñas cantidades, la fructosa se absorbe completamente a través del borde en cepillo del duodeno y yeyuno proximal mediante los GLUT5 y después pasa a la circulación sistémica mediante transporte facilitado utilizando el transportador GLUT2 (5, 40, 48, 54). En el torrente sanguíneo, este nutriente es absorbido por diferentes tejidos, principalmente por el hígado, que presenta numerosos transportadores GLUT2 (2, 56). Un total de seis GLUT tienen potencialmente la capacidad de transportar fructosa selectivamente, sin embargo, los que mejor se comprenden y mayormente participan, son el GLUT2 y el GLUT5 (40, 48).

El transportador GLUT5 tiene una capacidad menor, pues transporta selectivamente la fructosa a través de la membrana apical del intestino delgado; con una alta expresión especialmente en el duodeno (40). De esta manera, un exceso de fructosa conduce a la sobrecarga de GLUT5, es decir que, si una persona consume elevadas cantidades de fructosa o tiene una capacidad de absorción limitada, la fructosa no absorbida alcanza las regiones distales del intestino (íleon y colon) (39).

El GLUT2 es un transportador de glucosa/galactosa de alta capacidad y baja afinidad, es decir, que puede transportar fructosa en una proporción de uno a uno, sin embargo, no puede transportar fructosa sin la presencia de glucosa (40). Por lo tanto, la capacidad de absorber fructosa depende no solo de la cantidad de fructosa ingerida, sino también de la presencia de otros nutrientes ingeridos al mismo tiempo. Por un lado, azúcares como la glucosa o galactosa y algunos aminoácidos pueden aumentar la absorción de fructosa, mientras que otros compuestos, como por ejemplo el sorbitol, pueden reducir la capacidad de absorción (23, 34).

La sobrecarga de los transportadores de fructosa conduce a una acumulación del monosacárido en el tracto gastrointestinal y aumento de la carga osmótica (40, 49). El residuo de carbohidratos es fermentado por la microbiota y se asocia con la producción de gases, hinchazón, diarrea, distensión abdominal, hipersensibilidad visceral, depresión y también alteraciones en el equilibrio de la microbiota que puede desencadenar otros problemas de salud (5, 36, 39, 40, 55).

Se han determinado varios factores que pueden afectar la absorción de fructosa, entre ellos la superficie de absorción intestinal, el procesamiento por bacterias intestinales, la edad y el género (33). Por otro lado, el estudio de Wilder-Smith et al. (57) no mostró diferencias en la expresión de los transportadores GLUT2/5, responsables de la absorción de fructosa entre pacientes con

intolerancia a la fructosa y los controles, sino que concluyeron que los SGI podrían ser resultado de una alteración en la composición del microbioma. A pesar de que todavía se está investigando el mecanismo exacto de esta intolerancia, varios autores coinciden en que con un mayor consumo de fructosa, inevitablemente aumenta la cantidad de fructosa y otros azúcares que no son absorbidos en el intestino delgado y desencadenan los síntomas asociados (33, 40, 54).

1.4.3. Diagnóstico

Actualmente la prueba más comúnmente utilizada para el diagnóstico de intolerancia a fructosa es la de aire o aliento espirado con hidrógeno y metano. El procedimiento estándar implica la ingesta de 25 gramos de fructosa y la evaluación de los niveles de hidrógeno y metano en el aliento espirado, producto de la fermentación de fructosa a nivel intestinal (18, 40). El hidrógeno elevado en el aliento puede deberse a múltiples razones, incluyendo la malabsorción de fructosa, pero también a un posible SIBO y la malabsorción de otros carbohidratos, por lo cual es importante realizar estas pruebas de manera combinada, pues cada intolerancia o patología, como el caso de SIBO, requerirá sustratos específicos para cada prueba y tratamientos diferentes (18, 40).

La malabsorción de fructosa es difícil de diagnosticar debido a la similitud de sus síntomas con otras formas de malabsorción de carbohidratos y también debido a que los síntomas pueden ser causados por varias afecciones (34, 40). Sin embargo, una característica que la diferencia de la IL, por ejemplo, es su relación con la edad. Un estudio con 1.093 pacientes determinó que por cada año que cumple un niño, sus probabilidades de ser diagnosticado con malabsorción de fructosa se reducen en un 18%, lo cual contrasta con la tendencia observada en la prevalencia de IL, que tiende a aumentar con la edad. Esto podría estar vinculado con la expresión tardía de las enzimas GLUT5, que podría encontrarse menos desarrollada en edades más tempranas (40).

1.4.4. Manejo dietético

Al igual que en otros trastornos gastrointestinales, la modificación en la dieta suele ser la primera opción de tratamiento. Se prescribe una dieta restrictiva con el objetivo de limitar el grupo de carbohidratos que son mal absorbidos en el intestino delgado, en este caso la fructosa (40). Algunos autores han demostrado que una dieta baja en fructosa mantenida durante 2 semanas mejora significativamente los síntomas intestinales y la calidad de vida de pacientes con SII,

independientemente de su capacidad de absorción de fructosa, definida por una prueba de aliento con una carga de 25 gramos de fructosa (54).

Durante el tratamiento dietético, el consumo de fruta no está contraindicado, sino que se puede restringir el consumo de ciertas frutas en las etapas críticas. Si bien las frutas contienen fructosa, son pocas las que contienen más de un gramo de fructosa libre en exceso por porción, con excepción de las manzanas, peras, mangos y peras asiáticas. El resto de frutas contienen muy poca cantidad de fructosa libre y usualmente contienen más glucosa, lo que las hace menos propensas a contribuir a la malabsorción de fructosa (40, 47, 55). Además, es importante destacar que muchos pacientes que resultan positivos en la prueba de fructosa son capaces de absorber y tolerar dosis de fructosa distribuidas a lo largo del día, pues será una cantidad inferior a los 25 gramos que suelen ingerirse durante la prueba (23, 58).

Por otro lado, los alimentos procesados, sin importar la categoría alimentaria, son responsables de una contribución significativa al consumo de fructosa (40, 49). Es fundamental evitar o restringir el consumo de UPF, de bebidas dulces azucaradas (*soft drinks*) y otros alimentos o bebidas endulzados con fructosa, fructosa cristalina o jarabe de maíz alto en fructosa, pues presentan exceso de fructosa libre y desequilibrio molar de glucosa/fructosa (34, 47, 55).

1.5. Enfermedad Celíaca

1.5.1. Definición y prevalencia

La EC se trata de una enteropatía crónica autoinmune asociada a una inflamación y daño generalizado en la mucosa del intestino delgado proximal mediada por los linfocitos T e inducida por la exposición al gluten en individuos genéticamente predispuestos (8, 60, 61, 62, 63). Los genes implicados en el desarrollo de la EC están vinculados con los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA, por sus siglas en inglés: *Human Leukocyte Antigens*) DQ2 y DQ8. Sin embargo, la presencia de estos alelos no garantiza el desarrollo de EC, ya que esta solo ocurre si se activa una respuesta inmune, la cual puede ser desencadenada por una reacción inmunológica detonada por el gluten (52, 63, 64). Prácticamente el 98% de los pacientes con EC portan uno de los alelos del gen HLA-DQ2 (90%) y/o HLA-DQ8 (5 - 7%), en comparación con sólo el 30% de la población general; lo que indica una indudable susceptibilidad genética en su patogénesis (62, 65, 66).

Otros autores coinciden en que la EC es producto de una combinación de factores ambientales, inmunológicos y predisposición genética, que conduce a una lesión inmunomediada del epitelio intestinal y la patogenia de esta enfermedad (60, 62, 63, 67). Al mismo tiempo, teniendo en cuenta que el gluten es el principal desencadenante de la EC, se han planteado hipótesis sobre varios factores que podrían intervenir en el desarrollo de esta patología, como infecciones intestinales, la cantidad y calidad del gluten consumido, la microbiota intestinal, la dieta en la infancia e infecciones causadas por virus como Epstein-Barr o *Cytomegalovirus* y parásitos como *Giardia duodenalis* y *Toxoplasma gondi*, entre otros (67, 68, 69). La inflamación que se produce es la respuesta natural del sistema inmunológico innato al gluten y/u otros de estos estímulos externos, pero cuando el factor detonante persiste y las células inmunes están constantemente activadas, la respuesta inflamatoria puede volverse crónica y autosostenible (63).

La EC puede presentarse en cualquier etapa de la vida, con una prevalencia estimada de 1% a nivel mundial, con un rango que varía del 1,1 al 1,8% en diferentes áreas geográficas (3, 13, 59). Su diagnóstico es cada vez más frecuente en la edad adulta, presentándose con formas menos sintomáticas, síntomas digestivos inespecíficos y manifestaciones extraintestinales (60). La incidencia del diagnóstico de la EC ha aumentado en las últimas décadas debido a una mayor sensibilización de la población y a la realización de más pruebas, pues antiguamente un elevado número de pacientes con EC no se diagnosticaba (59).

La percepción errónea de la prevalencia de alergias alimentarias como de EC, ha impulsado a la industria alimentaria a desarrollar productos específicos libres de ciertos alimentos o componentes, entre ellos los productos sin gluten. Esta tendencia ha llevado a la población a adoptar dietas y patrones de alimentación de manera desproporcionada respecto a la prevalencia real de afecciones como la EC, con posibles consecuencias negativas en el estado nutricional si no se cuenta con un diagnóstico adecuado y la guía de un profesional (25, 63, 70). Al mismo tiempo, se conoce que la ingesta promedio de gluten en países occidentales es de 5 a 20 gramos diarios y que en las últimas décadas se ha producido un aumento, tanto en su consumo como en las reacciones reportadas vinculadas al gluten. Por ello, el aumento en prevalencia de EC y otras patologías relacionadas con el gluten, podría estar relacionado con una exposición mayor al gluten, no sólo en productos que naturalmente lo contienen, sino también como parte de varios UPF que lo utilizan como componente o aditivo (1, 47, 63).

1.5.2. Sintomatología

Las manifestaciones clínicas de EC son similares a las de un trastorno multisistémico y no únicamente a una enfermedad intestinal aislada, pues implica daños intestinales y síntomas que van desde malestar gastrointestinal hasta problemas sistémicos como la anemia (18, 59). La presentación clínica de la EC puede ser muy heterogénea e incluir un síndrome de malabsorción evidente debido al daño en la mucosa intestinal, sin embargo, varios autores indican que cada vez es menos frecuente su presentación mediante signos tradicionales de malnutrición y diarrea crónica, especialmente en adultos, donde es más frecuente observar formas menos sintomáticas, con síntomas digestivos inespecíficos o manifestaciones extraintestinales (34, 59, 62, 71, 72). Además, aunque las reacciones de la EC son inmunomediadas, la sintomatología y reacciones suelen presentarse en un plazo de más de 1 a 2 horas después de consumir un alimento, a diferencia de las RHA mediadas por IgE que usualmente tienen un inicio rápido y los síntomas pueden evidenciarse a los pocos minutos o en el lapso de la primera hora (3).

Por otro lado, hay que considerar la existencia de diversas enfermedades digestivas y sistémicas que presentan características histológicas similares a las de la EC, entre ellas afecciones autoinmunes, neoplásicas, inflamatorias, infiltrativas, infecciosas, isquémicas, inducidas por medicamentos y trastornos funcionales que además pueden generar deficiencias nutricionales (8, 34). Síntomas como diarrea y dolor abdominal, frecuentes en intolerancias y SII por ejemplo; pueden llevar a una confusión en el diagnóstico de pacientes que todavía no han sido diagnosticados con EC e incluso en pacientes diagnosticados que se encuentran en tratamiento, pues en algunos casos la sintomatología persiste a pesar de mantener la dieta libre de gluten (8). Además, se debe considerar que la diversidad e intensidad de los síntomas es muy variable en estas patologías y que incluso algunos pacientes pueden mostrarse asintomáticos a pesar de presentar daños severos de la mucosa intestinal (26).

1.5.3. Diagnóstico

El diagnóstico en el adulto se basa en la presencia de clínica compatible, la demostración de enteropatía en las biopsias duodenales y la presencia de serología positiva, siendo esta combinación, según varios autores, el estándar de referencia para confirmar la enfermedad (*gold*

standard) (61, 63, 66, 68, 71). Al mismo tiempo, la mejoría clínica, serológica y/o histológica tras la retirada del gluten de la dieta complementa el diagnóstico (66).

Por otro lado, cada vez más se utilizan los estudios genéticos por su alto valor predictivo negativo, especialmente en los casos donde existe discrepancia entre los factores antes mencionados y para el cribado en familiares de primer grado y enfermedades asociadas (59, 66). Algunos autores establecen que, en niños, se puede realizar el diagnóstico sin necesidad de una biopsia cuando se cumplen criterios estrictos: presencia de síntomas clásicos del intestino delgado, resultado positivo para HLA-DQ2/DQ8, niveles de inmunoglobulina A (IgA) y niveles de antitransglutaminasa de clase IgA (ATGt-IgA) diez veces superiores al rango normal (59, 62).

Cabe distinguir la EC de otras patologías relacionadas con el gluten, como son la alergia al trigo mediada por IgE y la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC); en conjunto, estas tres patologías afectan alrededor del 10% de la población (63). La SGNC se trata de una condición que podría ser multisistémica y que se manifiesta con síntomas tanto intestinales como extraintestinales tras el consumo de gluten en personas que no presentan EC ni alergia al trigo (18, 63, 64, 73). La prevalencia de SGNC en la población general varía del 0,6% al 13%, y es difícil establecer un valor exacto debido a la falta de biomarcadores específicos y a la ausencia de daño en la mucosa intestinal, a diferencia de lo que ocurre en la EC (63, 64).

Aunque el mecanismo patológico de la SGNC aún está en investigación, se considera que podría implicar una respuesta inmune innata, mostrando una respuesta menos específica y rápida al consumo de gluten y también menos severa en comparación con la EC, que implica una respuesta inmune adaptativa con autoinmunidad (18, 47). Otros autores, entre ellos Leccioli et al., describen a la SGNC como un trastorno de origen multifactorial, que podría ser transitorio y prevenible, asociado con una dieta desequilibrada (64).

Algunos estudios destacan que los síntomas intestinales y extraintestinales en la SGNC pueden ser similares a los de otras intolerancias, como la intolerancia a la fructosa o a la histamina, por lo cual es fundamental conocer y entender el origen de la sintomatología (47, 74). Aunque el tratamiento de la EC y de la SGNC consiste en mantener una Dieta Sin Gluten (DSG) con resultados favorables, la elección de productos procesados sin gluten pero con aditivos que puedan agravar ciertas intolerancias podría ser perjudicial (18, 47, 75). Además, dado que la SGNC no

implica las complicaciones conocidas de la EC, la DSG en este caso no requiere ser tan estricta como en el caso de EC, pues el principal objetivo es aliviar los síntomas. Por ello, es fundamental diferenciar la SGNC de la EC, pues en EC existe un posible riesgo aumentado de malignidad asociado (63).

1.5.3.1. Estudio Serológico

La determinación de anticuerpos ATGt-IgA, consiste en uno de los principales marcadores serológicos para el cribado y diagnóstico de la EC, especialmente en la evaluación inicial en pacientes con sospecha de EC (59, 66, 76). Debe realizarse antes de que la persona retire el gluten de su dieta y se debe medir también la IgA total (59, 68).

Este tipo de serología es el método más utilizado en la práctica clínica por su alto valor predictivo, alta sensibilidad y especificidad, superiores al 90% (68, 76, 77). Además, es un método menos costoso y más sencillo de interpretar que otros como los anticuerpos antigliadina o los anticuerpos antiendomiso (66). Un resultado negativo de ATGt-IgA en pacientes sin deficiencia de IgA tiene un alto valor predictivo negativo si la probabilidad previa a la prueba es baja o moderada (59). Sin embargo, otros autores han podido observar que la sensibilidad de los anticuerpos disminuye en la edad adulta y en caso de enteropatía leve, por lo que un resultado negativo no permite excluir el diagnóstico de EC, sobre todo cuando existe una alta sospecha clínica (66).

1.5.3.2. Biopsia Duodenal

De acuerdo con la Guía del Colegio Americano de Gastroenterología sobre el Diagnóstico y Manejo de la EC (59), se requieren múltiples biopsias del duodeno, una o dos del bulbo y cuatro del duodeno distal, para confirmar el diagnóstico de la EC y también para realizar el diagnóstico diferencial de otros trastornos malabsortivos o enteropatías. Es indispensable que esta prueba se realice antes de iniciar una dieta libre de gluten (66).

Los resultados de las biopsias permiten confirmar lesiones compatibles con la EC e identificar el grado de daño intestinal según la clasificación de Marsh o la clasificación simplificada de Corazza, para así confirmar el diagnóstico definitivo de EC (59, 66). Si bien la biopsia duodenal es esencial, no es suficiente por sí sola, ya que los signos clásicos, como el

aplanamiento de pliegues y el patrón en mosaico, pueden ser sutiles o estar ausentes en hasta un 30% de los pacientes (66).

Por otro lado, se recomienda evaluar la presencia de linfocitosis duodenal, definida como un conteo de 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales. Sin embargo, en ausencia de atrofia de las vellosidades, esta no es específica para la EC y se recomienda considerar otras causas (59, 65). Patologías como el SIBO, lesión por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), giardiasis, gastroenteritis infecciosa, enfermedad de Crohn, infección por *Helicobacter pylori*, etc., también pueden incrementar la población de linfocitos intraepiteliales (LIE) y/o producir atrofia vellositaria (66).

1.5.3.3. Estudio Genético

La determinación de los alelos que codifican las moléculas HLA-DQ2/DQ8 es la única que ha demostrado utilidad clínica como marcador genético de riesgo (66). Las variantes alélicas HLA-DQ2 están presentes en el 90% de los pacientes con EC y las HLA-DQ8 en el 5-7% restante (60). Usualmente, el estudio genético constituye una prueba de gran utilidad como apoyo al diagnóstico y especialmente como prueba de cribado no invasiva (68).

La mayor utilidad de esta prueba radica en que la ausencia de expresión de estos alelos representa un elevado valor predictivo negativo, es decir, si el resultado es negativo se descarta EC como diagnóstico (59, 66, 77). Actualmente no se incluye en los protocolos iniciales de diagnóstico y no es indispensable para el diagnóstico en todos los casos; no obstante, es una prueba de gran utilidad en pacientes con alta sospecha clínica y presencia de lesión histológica no concluyente (Marsh 1-2) y/o serología celíaca negativa o discordancia entre dichos resultados y también, en pacientes que ya han mantenido una DSG (59, 66). Algunos autores consideran que es necesario considerar este tipo de diagnósticos para evitar pasar por alto a este grupo de pacientes, especialmente porque la EC se presenta cada vez de manera menos tradicional (66). Por otro lado, es útil también para el cribado de la enfermedad en grupos de riesgo, como pacientes con enfermedades asociadas o familiares de primer grado, pues la recurrencia familiar es del 10 al 15%; además resulta útil en personas que han implementado DSG previo a su evaluación diagnóstica (59, 66, 68).

1.5.4. Manejo dietético

El único tratamiento eficaz para la EC consiste en llevar a cabo una dieta libre de gluten o DSG estricta de manera permanente y seguimiento médico de por vida, sin que ello implique una cura (59, 62, 66, 70, 71). Otros tratamientos complementarios como el uso de probióticos, por ejemplo, todavía carecen de evidencia suficiente para ser recomendados como parte del tratamiento de EC (59).

La DSG requiere excluir el consumo de trigo (trigo duro, trigo espelta, trigo khorosan), cebada, centeno o sus especies híbridas y derivados, los cuales son fuente de fibra, vitaminas y minerales (18, 59, 66). Para evitar carencias y déficit de fibra, la DSG debe ser equilibrada, variada y basarse en alimentos que naturalmente no contienen gluten: lácteos, carne, pescado, huevo, legumbres, hortalizas, verduras y frutas entre otros (18, 38, 66). Los productos procesados "sin gluten" deben ser consumidos con moderación, pues su consumo excesivo puede llevar al aumento de peso y prevenir una mejoría clínica por el contenido de sodio, grasas saturadas y azúcares que suelen contener (18, 66).

Se ha demostrado que seguir una DSG puede aliviar los síntomas en cuestión de días, recuperar la mucosa intestinal en aproximadamente uno o dos años y también reducir el uso de servicios de salud gracias a la mejoría de los pacientes (59, 72). Esta dieta realizada de manera estricta y bien equilibrada disminuye los niveles de anticuerpos y promueve el crecimiento de las vellosidades intestinales, pudiendo conseguir la restauración de la mucosa y evitar comorbilidades relacionadas con la EC, como osteoporosis, cáncer e infertilidad y mejorar la calidad de vida (63, 67, 72, 78). No obstante, si no se implementa correctamente ni se realiza seguimiento de la DSG por personal especializado, en algunos casos puede afectar la calidad de vida de los pacientes debido a las restricciones requeridas, por representar una carga mayor para los pacientes a nivel económico debido al consumo de sustitutos de productos con gluten, y por el riesgo aumentado de deficiencias de minerales y vitaminas y el riesgo cardiovascular aumentado (59, 66, 78). Además, los cambios en la dieta pueden ser causa de nuevos síntomas, en la DSG el estreñimiento es frecuente por falta de la fibra anteriormente aportada por cereales con gluten (70).

Otro aspecto a considerar es la influencia de la DSG sobre la microbiota intestinal. Los pacientes con EC presentan una microbiota alterada, en la cual existe un aumento en el número

total de bacterias y un porcentaje mayor de bacterias perjudiciales y proinflamatorias, como Proteobacterias, *Bacteroides*, *Prevotella*, etc., mientras que es escasa en aquellas que podrían ser protectoras, como Firmicutes, Actinobacterias, Bifidobacterias, Lactobacilos y Estreptococos (63). Alteraciones en la microbiota intestinal pueden provocar una sensibilización de los nervios aferentes, lo que a su vez desencadena hiperalgesia visceral (76). Estudios indican que eliminar el gluten de la dieta lleva a una reducción en la concentración tanto de bacterias potencialmente patógenas como de otras beneficiosas, pero otros autores añaden que el equilibrio se restablece y la microbiota es más similar a la microbiota intestinal saludable en comparación con los pacientes que consumen gluten (63, 67).

La microbiota es muy importante para la regulación y estimulación del sistema inmune, y a pesar de que todavía se requiere comprender mejor el funcionamiento, se sabe que este desequilibrio podría incidir en la severidad de los síntomas de pacientes con EC o incluso en la permeabilidad intestinal (60, 63). Además, patologías como la EC u otras que intervienen en la absorción de carbohidratos pueden variar la cantidad de sustrato que alcanza la microbiota del colon y repercutir en la presencia o intensidad de los síntomas (79). Por ello, es importante no únicamente evitar el gluten en la dieta, sino que la DSG esté bien equilibrada para proporcionar una dosis adecuada de prebióticos, y especialmente en pacientes con TGIC, debe estar bien diseñada con base en las necesidades y características de cada persona para evitar intensificar la sintomatología digestiva o que los síntomas perduren por más tiempo (67, 79).

A pesar de que los pacientes usualmente presentan una excelente respuesta a la DSG, este tratamiento requiere de mucha disciplina debido a que incluso las trazas podrían provocar una reacción adversa (59). La principal causa de la falta de respuesta al seguir una DSG es la contaminación por gluten; se ha reportado que hasta un 20% de los pacientes presentan síntomas persistentes a pesar de aparentemente realizar una DSG estricta (52, 66). Otros autores han definido que existen otras causas como el SIBO, que también podría ser responsable de aproximadamente el 10-20% de los casos en los cuales los pacientes no responden a la DSG y los síntomas y alteraciones se mantienen, y podría presentarse junto a otros trastornos que están relacionados con esta falta de respuesta (34). Por otro lado, cuando los pacientes experimentan síntomas más leves al ingerir gluten se ha visto una menor adherencia a la DSG, pues no perciben

los mismos beneficios que pacientes con síntomas más severos o numerosos y erróneamente consideran que la ingesta de gluten es menos perjudicial (80).

En pacientes únicamente con sospecha de EC cuya genética es positiva y compatible con síntomas clínicos de EC, en quienes los resultados de otras pruebas han sido negativos y ya se ha realizado la biopsia duodenal, se recomienda seguir la DSG durante un mes. Estudios indican que mantener esta dieta de manera estricta puede lograr una remisión clínica en el primer mes en un alto porcentaje de los pacientes (66), por lo cual en pacientes cuyos diagnósticos son complicados puede ser una opción para mejorar sus SGI además de considerar otras alternativas como la SGNC (64).

CAPÍTULO II:

OBJETIVOS

La justificación de este estudio se fundamenta en la creciente prevalencia de RAA, dentro de ellas las intolerancias alimentarias, que están estrechamente vinculadas con los TGIC. Estas condiciones presentan un manejo complicado y pueden causar confusión debido a la similitud en su sintomatología, y además, pueden presentarse de manera simultánea. Los cambios en los hábitos alimentarios y la creciente incidencia de estas patologías han generado un desafío clínico, ya que aún no existen protocolos estandarizados para su diagnóstico y manejo adecuado. Este estudio propone un enfoque innovador al considerar el perfil genético de los pacientes en el diagnóstico etiológico y tratamiento de estos cuadros clínicos, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y la intervención dietética en pacientes con sospecha de intolerancia a lactosa y/o fructosa. La combinación de estas herramientas busca mejorar la precisión diagnóstica, evitar el uso de restricciones alimentarias innecesarias y proporcionar tratamientos personalizados con base en el perfil genético y capacidad de absorción; mejorando la sintomatología de los pacientes y así su calidad de vida y reduciendo los costos en salud.

2.1. Objetivo General:

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral ha sido optimizar las estrategias de diagnóstico, manejo e intervención de pacientes con sospecha de intolerancia a lactosa y/o fructosa, a través de un enfoque basado en evidencia que considere tanto el perfil genético del paciente como su capacidad de absorción de carbohidratos; de manera que se aborden no solo los síntomas sino también el origen de la patología.

2.2. Objetivos Específicos:

Como objetivos específicos desarrollados a lo largo de los tres artículos que conforman la tesis podemos definir los siguientes:

1. Desarrollar y utilizar un enfoque algorítmico de diagnóstico que combine pruebas genéticas (genotipo de no persistencia de lactasa y HLA-DQ2/8 positivo para enfermedad celíaca con pruebas de aliento (lactosa y fructosa), para evaluar las posibles causas primarias y secundarias de intolerancia de lactosa y/o fructosa, facilitando la clasificación de pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos en grupos terapéuticos.

2. Evaluar los resultados de aplicar este enfoque algorítmico para el manejo dietético-nutricional, minimizando restricciones innecesarias y mejorando tanto la calidad de vida, como la salud intestinal de los pacientes.
3. Explorar la relación entre intolerancias a lactosa y/o fructosa y la presencia de no persistencia de lactasa y los haplotipos HLA-DQ2/8, en pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos, con el fin de desarrollar pautas dietéticas adaptadas para los casos en que se detecten estos marcadores de riesgo.
4. Implementar intervenciones dietéticas basadas en el perfil de absorción y predisposición genética, comprendiendo el origen de la sospecha de intolerancia a lactosa y fructosa para evitar restricciones alimentarias innecesarias y mejorar la eficacia de los planes de tratamiento, con el propósito de reducir restricciones dietéticas innecesarias y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
5. Identificar el perfil sintomatológico del grupo de pacientes y evaluar los resultados después del tratamiento dietético, para validar la efectividad de la propuesta diagnóstica e intervenciones y ajustar pautas según los resultados obtenidos.

CAPÍTULO III:
ARTÍCULOS PUBLICADOS
O ACEPTADOS

3.1.PRIMER ARTÍCULO:
**Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas
para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente
con trastornos gastrointestinales crónicos**

Alexandra Celi, María Trelis, Bárbara Tena, Silvia Taroncher,
José M. Soriano, Juan F. Merino-Torres.

Nutr Hosp 2023;40(5):1017-1024

Resumen

Los trastornos gastrointestinales crónicos como la enfermedad celíaca y la intolerancia a la lactosa o fructosa en la edad adulta son cada vez más frecuentes y se suelen acompañar de sintomatología que repercute en las actividades diarias y limita en diversos aspectos la dieta de estos pacientes. El espectro de síntomas que manifiestan los afectados es heterogéneo y poco específico y, además, no existe un protocolo estandarizado y consensuado para el manejo dietético, lo que dificulta un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento. Los trastornos relacionados con malabsorción/intolerancia alimentaria pueden originarse por causas primarias (genéticas) o secundarias (parásitos, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, fármacos, etc.). El empleo de análisis genéticos permite descartar o confirmar causas primarias y, cuando sea necesario, centrar la búsqueda en las secundarias. El objetivo del enfoque algorítmico que proponemos es guiar el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos para optimizar el proceso diagnóstico y el tratamiento nutricional. Tras realizar una revisión bibliográfica sobre las patologías más frecuentemente asociadas a estos trastornos, se proponen un algoritmo de pruebas y los sucesivos pasos a seguir en función de los resultados obtenidos, para concretar el diagnóstico y el tratamiento. El algoritmo propuesto pretende ser una herramienta para el personal sanitario (gastroenterólogos, endocrinólogos, nutricionistas, etc.) que atiende a este tipo de paciente. Se busca guiar el flujo de pruebas diagnósticas en función de la información aportada por el paciente y la clínica al inicio, así como recomendar el tratamiento (dietético-nutricional y/o farmacológico) más adecuado. El beneficio de utilizar un enfoque algorítmico es que este permite optimizar el proceso diagnóstico de causas primarias y secundarias y con ello, pautar un tratamiento nutricional personalizado considerando el origen del trastorno, a fin de paliar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y minimizar la afección en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Algoritmo; Genética; Enfermedad celíaca; Intolerancia; Lactosa; Fructosa.



Trabajo Original

Valoración nutricional

Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos

Benefits of using a recommended testing algorithm for the diagnosis and dietary-nutritional management of patients with chronic gastrointestinal disorders

Alexandra Celi¹, María Trelis^{1,2}, Bárbara Tena², Silvia Taroncher³, José M. Soriano^{1,4}, Juan F. Merino-Torres^{1,5,6}

¹Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universidad de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. ²Área de Parasitología. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Universidad de Valencia. Valencia. ³Clínica Universitaria de Nutrición, Actividad Física y Fisioterapia (CUNAFF). Fundación Lluís Alcanyis-Universidad de Valencia. Valencia. ⁴Food & Health Lab. Instituto de Ciencia de Materiales. Universidad de Valencia. Paterna, Valencia. ⁵Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. ⁶Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia

Resumen

Introducción y objetivo: los trastornos gastrointestinales crónicos como la enfermedad celiaca y la intolerancia a la lactosa o fructosa en la edad adulta son cada vez más frecuentes y se suelen acompañar de sintomatología que repercute en las actividades diarias y limita en gran medida la dieta. El espectro de síntomas que manifiestan los afectados es heterogéneo y poco específico y, además, no existe un protocolo estandarizado y consensuado para el manejo dietético, lo que dificulta un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento. Los trastornos relacionados con malabsorción/intolerancia alimentaria pueden originarse por causas primarias (genéticas) o secundarias (parásitos, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal, fármacos, etc.). El empleo de análisis genéticos permite descartar o confirmar causas primarias y, cuando sea necesario, centrar la búsqueda en las secundarias. El objetivo del enfoque algorítmico que proponemos es guiar el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos para optimizar el proceso diagnóstico y el tratamiento nutricional.

Material y métodos: tras realizar una revisión bibliográfica sobre las patologías más frecuentemente asociadas a estos trastornos, se proponen un algoritmo de pruebas y los sucesivos pasos a seguir en función de los resultados obtenidos, para concretar el diagnóstico y el tratamiento.

Resultados: el algoritmo propuesto pretende ser una herramienta para el personal sanitario (gastroenterólogos, endocrinólogos, nutricionistas, etc.) que atiende a este tipo de paciente. Se busca guiar el flujo de pruebas diagnósticas en función de la información aportada por el paciente y la clínica al inicio, así como recomendar el tratamiento (dietético-nutricional y/o farmacológico) más adecuado.

Conclusiones: el beneficio de utilizar un enfoque algorítmico es que este permite optimizar el proceso diagnóstico de causas primarias y secundarias y con ello, pautar un tratamiento nutricional personalizado considerando el origen del trastorno, a fin de paliar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y minimizar la afección en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave:

Algoritmo. Genética.
Enfermedad celiaca.
Intolerancia. Lactosa.
Fructosa.

Recibido: 07/11/2022 • Aceptado: 05/04/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Celi A, Trelis M, Tena B, Taroncher S, Soriano JM, Merino-Torres JF. Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos. Nutr Hosp 2023;40(5):1017-1024

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04518>

Correspondencia:

José Miguel Soriano. Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Universidad de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Av. Fernando Abril Martorell, 106. Torre A, 7.ª planta. 46026 Valencia
e-mail: jose.soriano@uv.es

Abstract

Introduction and objective: chronic gastrointestinal disorders such as celiac disease and lactose or fructose intolerance in adulthood are becoming more frequent and are usually accompanied by symptoms that affect daily activities and greatly limit diet. The spectrum of symptoms manifested by those affected is heterogeneous and not very specific; in addition, there is no standardized and agreed protocol for dietary management, which makes a correct diagnosis and effective treatment difficult. Disorders related to malabsorption/food intolerance can originate from primary (genetic) or secondary causes (parasites, allergies, inflammatory bowel disease, drugs, etc.). Using genetic data makes it possible to rule out or confirm primary causes, and when necessary, focus the search on secondary ones. The objective of this algorithmic approach is to guide the dietary-nutritional management of the patient with chronic gastrointestinal disease to optimize the diagnostic process and nutritional treatment.

Material and methods: after a review of the literature on the pathologies most frequently associated with these disorders, a testing algorithm is proposed and the successive steps to be followed depending on the results obtained, in order to determine the diagnosis and treatment.

Results: the proposed algorithm aims to be a tool for health personnel (gastroenterologists, endocrinologists, nutritionists, etc.) who care for these patients. The aim is to guide the flow of diagnostic tests based on the information provided by the patient and the clinic at the beginning, as well as to recommend the most appropriate treatment (dietary-nutritional and/or pharmacological).

Conclusions: the benefit of using an algorithmic approach is that it allows optimising the diagnostic process of primary and secondary causes, and with this, to prescribe a personalised nutritional treatment considering the origin of the disorder, to alleviate the intensity and frequency of the symptoms with the least amount of dietary restrictions possible and minimise the impact on the quality of life of the patients.

Keywords:

Algorithm. Genetics. Celiac disease. Intolerance. Lactose. Fructose.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos gastrointestinales crónicos (TGIC) son patologías de difícil manejo que se manifiestan con síntomas heterogéneos. Pueden ser de origen funcional y/u orgánico y presentan un curso crónico de remisión-recaída, por lo que tienen un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y representan una importante carga económica para los sistemas de salud (1-3). En los últimos años, debido a cambios en el estilo de vida, la alimentación y los intereses de la industria, se ha producido un incremento muy importante en las consultas por sospecha de intolerancias alimentarias (4,5). El manejo nutricional es fundamental en el ámbito de los TGIC, pues puede ser un factor para mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes; no obstante, es importante evitar la prescripción de dietas restrictivas de manera innecesaria e identificar otras causas primarias cuando las restricciones no conducen a un mejor estado del paciente (6).

Los TGIC son patologías notablemente comunes y representan el mayor porcentaje de consultas gastrointestinales realizadas en Atención Primaria y secundaria de salud (2). En población adulta a nivel mundial, el 40,3 % presenta al menos un TGIC, y en España la prevalencia es del 43,7 % (1). La presentación clínica de los TGIC es heterogénea; los pacientes pueden cursar con estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal y meteorismo, entre otra amplia variedad de síntomas con distinta intensidad y frecuencia (7). De acuerdo con el modelo biopsicosocial, los TGIC son producto de la interacción entre factores psicosociales, fisiológicos, genéticos, culturales y ambientales, los cuales influyen en la presentación clínica de estos trastornos, es decir, la aparición y persistencia de los síntomas, la severidad y el resultado clínico en cuanto a calidad de vida, el ausentismo laboral, los costes y la utilización de los servicios sanitarios (7,8). Entre los factores de riesgo para el desarrollo de TGIC se encuentra la inflamación (9), pues cualquier afección intercurrente que curse con inflamación de la mucosa intestinal, como infecciones, alergias alimentarias, enfermedades inflamatorias o alteraciones en la microbiota intestinal, puede producir una sensibilización de los nervios aferentes y predisponer al desarrollo

de hipersensibilidad visceral (8,9), así como llevar asociado un aumento de la permeabilidad intestinal con pérdida de función barrera (4). Esta alteración puede manifestarse como trastornos funcionales de dolor abdominal y, en algunos casos, puede ir acompañada de otros síntomas gastrointestinales como alteración del ritmo deposicional e intolerancias alimentarias transitorias, entre otros (8,9).

Dentro de los TGIC podemos tratar con trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), presentes por sí solos o en combinación con patologías orgánicas (10). Se ha visto que ciertos trastornos funcionales de dolor abdominal pueden estar combinados con entidades como la enfermedad celiaca (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y que pueden acompañarse de otros trastornos digestivos como la intolerancia a la lactosa (IL) (9,10). En algunos trastornos, como el dolor abdominal crónico (DAC), las causas son no orgánicas en el 85-95 % de los casos, pero el 5-15% de los casos tiene un origen orgánico identificable (8), es decir, al menos para un porcentaje de estos pacientes podríamos encontrar una posible respuesta que guíe el tratamiento y que potencialmente podría mejorar su calidad de vida.

En el origen de las posibles causas de los TGIC pueden identificarse causas primarias y secundarias. Dentro de las posibles causas primarias, encontramos enfermedades con base genética como la EC y la hipolactasia primaria, cuyos síntomas fácilmente se confunden con otros problemas de tubo digestivo (10).

La EC es una enteropatía inflamatoria de origen autoinmune resultado de la interacción entre el gluten y factores inmunológicos, genéticos y ambientales (11,12). Se produce daño en el intestino delgado, caracterizado por infiltración de células inflamatorias crónicas en la lámina propia y el epitelio, y atrofia vellositaria, lo que puede tener un impacto a nivel intestinal que, dentro de las consecuencias, se manifieste como intolerancia a los carbohidratos (11). Cada vez es más frecuente su diagnóstico en la edad adulta, con formas menos sintomáticas, con síntomas digestivos inespecíficos y manifestaciones extraintestinales que podrían confundirse con otro tipo de alteraciones gastrointestinales (12). De hecho, el 20-50 % de los pacientes con EC cumple con los criterios Roma para síndrome de intestino irritable (SII), pues algunos síntomas pueden parecerse a los de la EC,

como el dolor abdominal y la diarrea, que están presentes frecuentemente en pacientes con ambas condiciones (9,11).

De manera similar, la IL también presenta manifestaciones clínicas heterogéneas similares a las de otras entidades como la EC, el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) o el SII (10,13). Una persona presenta digestión deficiente de lactosa solo cuando existe evidencia de incapacidad funcional de la enzima lactasa para hidrolizar lactosa y convertirla en glucosa y galactosa (10). En los humanos, la producción de la enzima lactasa se reduce al 10 % de los niveles neonatales y solo el 25-30 % de la población es capaz de digerir la lactosa en la edad adulta (13). La hipolactasia o malabsorción de lactosa es primaria cuando existe una alteración genética a nivel del gen MCM6 encargado de codificación y síntesis de la enzima lactasa que provoca una pérdida temprana de su actividad. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico de la absorción deficiente de lactosa en el intestino puede también ser secundario a otras enteropatías o coexistir con otras enfermedades intestinales, lo cual en algunos casos puede complicar el diagnóstico y tratamiento (10).

Respecto a las posibles causas secundarias para el desarrollo de TGIC, identificamos algunos factores ambientales, como pueden ser la alimentación y las infecciones por microorganismos, dentro de las cuales se incluyen las parasitosis. Se registra que más del 10 % de los adultos y aproximadamente el 36 % de los niños con enteritis infecciosa aguda desarrollan trastornos funcionales con dolor abdominal que pueden durar varios años (9). Los parásitos intestinales podrían estar relacionados con los TGIC debido a una reactividad intestinal alterada en respuesta a estímulos psicológicos o lumbales como agentes infecciosos o alimentos (6,14). Las enteroparasitosis afectan a la estructura y el ambiente intestinal generando sintomatología en pacientes susceptibles, y podrían llegar a desencadenar, agravar o confundirse con TGIC (15). Adicionalmente, las enteritis infecciosas, tanto bacterianas (*Shigella sonnei*) como virales (norovirus) o protozoarias (*Giardia intestinalis* [*G. intestinalis*], *Cryptosporidium* spp.), son un factor de riesgo para el desarrollo de SII post-infeccioso (9,16). Además, otros autores afirman una correlación positiva entre dispepsia, malabsorción/intolerancia a carbohidratos entre otras patologías y las parasitosis intestinales, de las cuales destaca *G. intestinalis* (6).

Por otro lado, cada vez es mayor la evidencia de que la dieta contribuye a los síntomas funcionales digestivos, siendo los nutrientes con mayor efecto sobre el tracto digestivo grasas, carbohidratos y fibras. En las últimas décadas, el consumo de alimentos ultraprocesados (UPF) ha aumentado sustancialmente, sobre todo en países occidentales, donde representan un alto porcentaje de la dieta. Los UPF se caracterizan por tener una alta densidad de ácidos grasos saturados, azúcar y sodio y un bajo contenido de otros nutrientes como las fibras y las proteínas. Una dieta basada en este tipo de productos podría contribuir a la inducción o exacerbación de los síntomas digestivos y, además, privar a los individuos de gozar de los beneficios de otros nutrientes favorables para el intestino como son algunos tipos de fibra (4). Tanto es así que la combinación de una parasitosis no diagnosticada que podría alterar la absorción de carbohidratos,

acompañada de una dieta alta en UPF ricos en carbohidratos simples, podría generar síntomas gastrointestinales.

Esta revisión y propuesta tiene por objetivo establecer los beneficios de utilizar un algoritmo de pruebas recomendadas para el manejo dietético-nutricional (DN) del paciente con TGIC. El beneficio de utilizar un enfoque algorítmico para guiar el manejo DN del enfermo/a con TGIC es que nos permitirá optimizar el proceso diagnóstico y pautar un tratamiento nutricional considerando el origen del trastorno y sus efectos secundarios para paliar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para definir el algoritmo propuesto, se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de valorar e identificar información respecto al origen y manejo de los TGIC. Se efectuó la búsqueda de documentos en diversas bases de datos científicas (Scopus, Medline, ScieceDirect, WoS), utilizando palabras clave adaptadas según la información requerida. La búsqueda priorizó, pero no se limitó, a documentos a partir de 2018, entre ellos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica y tesis doctorales, tanto en español como en inglés.

Se realizó una búsqueda cruzada de los siguientes términos en español y su traducción en inglés: “trastorno crónico gastrointestinal”, “trastorno funcional gastrointestinal”, “dolor abdominal crónico”, “parásitos”, “intolerancia”, “malabsorción”, “fructosa”, “lactosa”, “enfermedad celiaca y dieta”, “síntomas”, “pruebas diagnósticas”, “manejo”, “tratamiento”, “origen”, “orgánico”, “genética”.

Se seleccionaron los artículos con mayor relevancia y, para organizar y almacenar la información, se utilizó la herramienta Mendeley, que permitió agrupar los artículos en las siguientes categorías: TFGL, IL, intolerancia fructosa, EC y parásitos.

RESULTADOS

El algoritmo propuesto (Fig. 1) se aplica a personas que presentan síntomas gastrointestinales crónicos cuya etiología no ha sido identificada. En primer lugar, se realizan las pruebas que podrían estar relacionadas con causas secundarias del TGIC, el SIBO y la intolerancia/malabsorción de carbohidratos. Las pruebas de aire espirado se acompañan de un análisis con PCR a tiempo real para determinar la presencia de parásitos en heces y una analítica complementaria que incluya marcadores de malabsorción intestinal, inflamación e infección y marcadores de EC.

La primera prueba es la de SIBO. Cuando esta prueba de aire espirado, realizada con glucosa, es positiva, se administra antibiótico junto con el tratamiento antiparasitario en caso de que estos hayan sido identificados. El tratamiento farmacológico se acompaña de terapia DN, prescribiendo una guía de alimentación

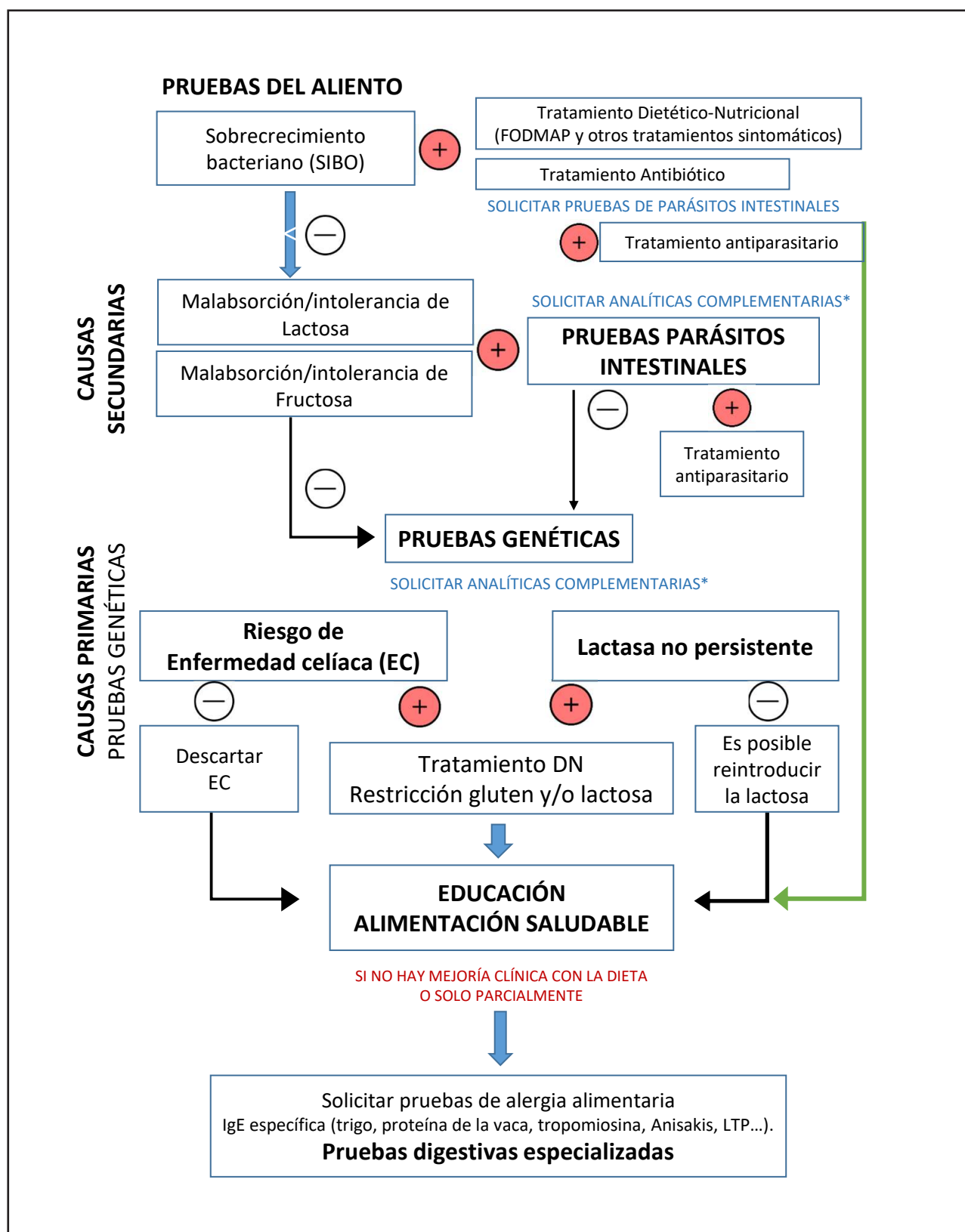


Figura 1.

Algoritmo de pruebas recomendadas para el manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos. *Marcadores de malabsorción intestinal, infección/inflamación, EC; hemograma, bioquímica, vitaminas y minerales; IgA total; IGA anti-transglutaminasa tisular; IgE total.

basada en la dieta FODMAP (del inglés *Fermentable, Oligosaccharides, Disaccharides, Monnosacharides and Polyols*) durante 6-8 semanas. Una vez terminado el tratamiento farmacológico, se verifica la erradicación de la parasitosis y/o SIBO repitiendo las pruebas y, de acuerdo con el umbral de tolerancia y la evolución de los pacientes, se reintroducen alimentos progresivamente por medio de educación alimentaria.

Cuando la prueba de SIBO es negativa, el siguiente paso es realizar pruebas de aire espirado para intolerancia a lactosa y fructosa. Si el resultado de las pruebas de intolerancia es positivo, se requieren tratamiento DN específico para tratar la sintomatología y tratamiento farmacológico en caso de que se identifiquen parásitos.

En caso de que no exista presencia de parásitos asociados con las intolerancias o si directamente son descartadas las posibles causas secundarias por medio de pruebas negativas de intolerancia/malabsorción a lactosa y fructosa y pruebas de parásitos, el siguiente paso es explorar las posibles causas primarias por medio de un estudio genético para determinar el riesgo de desarrollar EC y lactasa no persistente (LNP).

En caso de que las pruebas genéticas sean positivas, se prescribe un tratamiento DN basado en la restricción de gluten y/o lactosa según lo requiera cada paciente, acompañado de educación alimentaria.

Finalmente, en caso de que los resultados de las pruebas de aire espirado y de parásitos y el estudio genético sean negativos y los síntomas del paciente persistan, se procede a solicitar otro tipo de pruebas y análisis a fin de buscar una explicación del cuadro sintomático del paciente. Entre ellas, podemos considerar: inmunoglobulina E (IgE) total, IgE específica (trigo, proteína de la vaca, tropomiosina, *Anisakis*, proteína LTP, etc.) y sensibilidad no celiaca al gluten, siempre acompañadas de la respectiva educación alimentaria y del tratamiento DN específico cuando se requiera.

DISCUSIÓN

El algoritmo propuesto abarca el uso de pruebas recomendadas para el manejo DN del enfermo/a con TGIC con el fin de optimizar el proceso diagnóstico y pautar un tratamiento nutricional considerando el posible origen del trastorno, que puede ser primario o secundario. El objetivo es mejorar la intensidad y frecuencia de los síntomas con la menor cantidad de restricciones alimentarias posibles y, así, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos de acuerdo con el algoritmo propuesto, primero se realiza la prueba de SIBO y se acompaña de un análisis con PCR a tiempo real para determinar la presencia de parásitos en heces. Fedewa y Rao (17) recomiendan descartar la presencia de SIBO o tratarlo primero con antibióticos antes de poder identificar intolerancia a fructosa en un paciente. Así pues, en el presente estudio, cuando la prueba de aire espirado con glucosa para SIBO es positiva, se provee tratamiento antibiótico junto con el de parásitos, si han

sido identificados. Este tratamiento se acompaña de terapia DN prescribiendo una guía de alimentación basada en la dieta FODMAP durante 6-8 semanas. Una vez terminado el tratamiento farmacológico, se verifica la erradicación de la parasitosis y/o SIBO repitiendo las pruebas y, de acuerdo con el umbral de tolerancia y evolución de los pacientes, se reintroducen alimentos progresivamente.

Grez y cols. (18) y Fedewa y Rao (17) afirman que la dieta occidental que se consume actualmente es alta en FODMAP de origen natural, pero también de alimentos procesados, y que afecta cada vez a mayor porcentaje de la población. Baranguán Castro y cols. (19) coinciden en que el cambio ocurrido en los hábitos alimentarios ha aumentado el consumo de alimentos ricos en FODMAP, entre ellos, la fructosa y los fructanos provenientes del trigo, y alimentos procesados derivados, así como un aumento en el consumo de polioles (edulcorantes) provenientes de productos denominados dietéticos, bajos o sin azúcar. Por lo antes mencionado, un eje transversal para todos los tratamientos dietéticos-nutricionales de este estudio es la educación alimentaria para mejorar la calidad de los alimentos consumidos por los pacientes y los síntomas que presentan.

Cuando la prueba de SIBO es negativa, el siguiente paso es realizar pruebas de aire espirado para intolerancia a lactosa y fructosa, las cuales utilizan el aire espirado de productos producidos por la fermentación intestinal alterada de carbohidratos que no han sido absorbidos (para el presente estudio, la lactosa y la fructosa) (5). Se utilizan los valores tanto de hidrógeno como de metano porque el resultado es más preciso (14). De acuerdo con estudios previos, estas pruebas son la mejor herramienta disponible para diagnosticar intolerancia y malabsorción de carbohidratos, dado que se obtiene un diagnóstico objetivo y claro que evita la prescripción de dietas restrictivas de manera innecesaria (17). Cuando el resultado de las pruebas es positivo, se requiere tratamiento DN específico para tratar la sintomatología.

En caso de intolerancia a la fructosa, se recomienda que los pacientes pasen por una fase inicial en la cual se reduce o elimina de la dieta el nutriente que se presume es responsable de la intolerancia, seguida de una fase que consiste en reintroducir gradualmente distintos alimentos de acuerdo con la tolerancia de los pacientes (17). No obstante, para el tratamiento de intolerancia a la lactosa, Szilagyi e Ishayek (14) indican que la mayor parte de personas puede tolerar hasta 12-15 g/lactosa/día y que ya no se recomienda la eliminación total de lactosa de la dieta, sino un aporte restringido.

Aguilar menciona que el uso de pruebas de aire espirado permite detectar intolerancias (lactosa y fructosa) y diferenciar de SIBO (5). No obstante, este autor considera que el “*gold standard*” para diagnosticar una intolerancia alimentaria se establece cuando se elimina o reduce el aporte de estos carbohidratos en la dieta, seguido de la reaparición de síntomas cuando se reintroducen los mismos. Putkonen y cols. (20) mencionan, además, que utilizar fructosa pura durante estas pruebas no se asemeja al consumo real de este nutriente, pues usualmente se encuentra junto a otros carbohidratos en los alimentos. Otros autores, entre ellos Hidalgo (8), también mencionan que para tratar un TGIC

como el DAC, una estrategia puede ser disminuir la cantidad ingerida de alimentos ricos en fructosa. No obstante, sin negar que la restricción de fructosa puede aliviar los síntomas, indica que esta restricción podría tener un impacto negativo a nivel de la microbiota colónica (20). Adicionalmente, Trelis y cols. (6) explican que este tipo de dietas restrictivas, especialmente a largo plazo, limitan la variedad de alimentos ingeridos y repercuten en el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes.

La intolerancia y la malabsorción de fructosa no son identificadas en algunos casos y los síntomas del paciente, por su similitud, se atribuyen al SII (17). Varios autores afirman que, en muchos casos, la sintomatología heterogénea de diferentes TGIC puede ser similar entre varias patologías, y es así como la IL, que además está sobrediagnosticada, puede confundirse con EC, mientras que los síntomas del SII pueden parecerse a los de la EC (9-11,14). Además, en muchos casos la etiología de los síntomas es una combinación de varios factores y los TGIC pueden estar presentes por sí solos, pero también en conjunto con patologías orgánicas (9). Martínez y Nogueira (10) explican en su estudio que el mecanismo fisiopatológico de la absorción deficiente de lactosa en el intestino puede ser secundario a otras patologías del tracto digestivo que también pueden coexistir entre ellas, lo cual puede complicar el diagnóstico y el tratamiento.

Forsgård menciona en su estudio ensayos clínicos en los cuales los sujetos que afirman ser intolerantes a la lactosa no son capaces de distinguir cuando reciben placebos, lo que sugiere que algunos sujetos atribuyen sus síntomas de manera equivocada al consumo de lactosa y la eliminan de su dieta sin ser la responsable de los síntomas (13). Adicionalmente, Van Lanen y cols. indican que muchos pacientes realizan dietas de eliminación, sobre todo de lactosa y gluten, sin mostrar una mejora notable de los síntomas, y estas no son recomendables cuando no están presentes la EC o una intolerancia a la lactosa o gluten confirmadas (21).

En la presente revisión y propuesta, se recalca la importancia de indagar si el origen de dichas intolerancias es primario (genético) o secundario (parásitos, alergias, EI, SII, SIBO, fármacos, etc.) para poder brindar un tratamiento eficaz y evitar el riesgo de prescribir dietas restrictivas de manera innecesaria. En el artículo de Trelis y cols. se sugiere indagar otras causas, entre ellas, parasitosis no diagnosticadas, cuando el manejo dietético mediante restricción de azúcares no ha dado resultado para pacientes diagnosticados con malabsorción (6). El presente algoritmo recomienda acompañar las pruebas de aire espirado con pruebas de parásitos intestinales y una analítica complementaria que nos permita identificar marcadores de malabsorción intestinal, inflamación e infección y marcadores de EC. La determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa de clase IgA (ATGt-IgA) es usualmente el método serológico de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, puesto que tiene un elevado valor predictivo, alta sensibilidad y alta especificidad (8).

Por otro lado, los parásitos intestinales, dentro de los cuales destaca *G. intestinalis*, podrían estar relacionados con los TGIC debido a una reactividad intestinal alterada en respuesta a estímulos psicológicos o lumbales, entre ellos, agentes infecciosos

como los parásitos o alimentos. La infección por parásitos como *G. intestinalis* puede producir dolor recidivante e ir acompañada de diarrea e intolerancia secundaria y transitoria a la lactosa (8) y también a la fructosa (6). Como mencionan Ozaki y cols. (22), la malabsorción de fructosa es una causa de dolor abdominal en adultos y puede también ser el detonante de episodios de dolor abdominal en pacientes con TFGI. Hidalgo y Molina (8) mencionan que TGIC como el DAC tienen un mayor riesgo de desarrollarse por SIBO después de una infección gastrointestinal de origen bacteriano, por la toma de antibióticos o por llevar dietas muy ricas en hidratos de carbono no digeridos, entre ellos, fructosa y sorbitol. El contenido elevado de este tipo de carbohidratos fermentables coincide también con lo descrito por Baranguán y cols. (19) respecto a su alto contenido en la dieta occidental actual. Por lo tanto, varios autores coinciden en que existen numerosos factores que podrían interactuar entre sí y empeorar la condición de los pacientes, por lo que se considera importante descartar las posibles causas que se pueda identificar y profundizar en otras.

Respecto a la intolerancia a carbohidratos por causas secundarias, Trelis y cols. (6) explican que en algunos casos la malabsorción de carbohidratos puede pasar de ser considerada una condición crónica a una patología con tratamiento específico, con lo cual, al curar la infección parasitaria que puede no estar diagnosticada se revierte la malabsorción secundaria provocada por el parásito. Por otro lado, Martínez y Nogueira (10) explican que un paciente puede presentar hipolactasia secundaria debido a enfermedades gastrointestinales, sin embargo, cuando existe predisposición genética de intolerancia a la lactosa, un daño en la mucosa podría causar hipolactasia de manera permanente. Frente a ello, los autores (10) mencionan que las pruebas genéticas para LNP permiten distinguir la intolerancia a la lactosa primaria de una alteración en la mucosa intestinal que provoca déficit temporal de la enzima lactasa.

Por otro lado, eliminar la lactosa de manera innecesaria podría empeorar los síntomas de intolerancia a este carbohidrato al alterar la microbiota intestinal de pacientes con deficiencia de lactasa. Forsgård (13) recomienda mantener el consumo de lactosa de acuerdo con la tolerancia de los pacientes a pesar de su predisposición genética. Su teoría explica que el consumo de lactosa promueve una adaptación colónica de las bacterias intestinales, que al aumentar y mejorar la metabolización de este carbohidrato reducen los síntomas intestinales propios de la intolerancia. Por lo tanto, es posible mantener la lactosa como parte de la dieta de los pacientes de acuerdo con su umbral de tolerancia y respetando su deseo de introducirla o no. Esto es así especialmente en pacientes con predisposición genética de lactasa persistente (LP) en los cuales se ha identificado y resuelto la causa primaria de inflamación y alteración de la mucosa intestinal.

Una vez descartadas las posibles causas secundarias (o de manera paralela, si es posible, para optimizar el tiempo de atención y tratamiento al paciente), el siguiente paso de acuerdo con el algoritmo es explorar las causas primarias y realizar un estudio genético que permita pautar un tratamiento DN adecuado a largo

plazo a fin de descartar otras posibles causas del TGIC y, sobre todo, evitar dietas altamente restrictivas de manera permanente cuando no son necesarias, entre ellas, la dieta libre de gluten y/o lactosa.

Prácticamente todas las personas que presentan EC poseen en su genoma al menos uno de los genes asociados con esta patología, HLA DQ2 y HLA DQ8. Por ello, las pruebas genéticas cumplen con la función de descartar la posibilidad de desarrollar EC en caso negativo, pero en caso positivo solo indican predisposición genética de EC sin arrojar un diagnóstico definitivo. Las pruebas genéticas tienen la ventaja de ser efectivas independientemente de factores externos como la ingesta de gluten, parasitosis o patologías concomitantes como el SII (11). Sierra et al. (12) indican que la ausencia de predisposición genética para desarrollar EC excluye con una alta probabilidad el diagnóstico de esta patología, lo cual permite centrarse en buscar otras alteraciones gastrointestinales que pueden presentarse con síntomas similares. Además, la EC se presenta cada vez más con síntomas digestivos inespecíficos y formas menos sintomáticas, e incluso a través de manifestaciones extraintestinales, por lo que poder descartarla ya es un paso hacia adelante. En el caso de pacientes no diagnosticados con EC, encontrar el origen de una intolerancia secundaria no solo solucionaría la sintomatología del paciente, sino que permitiría identificar una patología de base no diagnosticada y descartar situaciones inmunomediadas potencialmente graves, como la EC o algunos casos de alergias alimentarias (5). Por lo antes mencionado, es importante entender el origen para pautar un tratamiento DN adecuado. En casos como el de la EC, la dieta libre de gluten tendrá que ser de por vida, pues actualmente el único tratamiento efectivo para EC es la eliminación total del gluten en la dieta (8,11,12, 23), para lo cual es conveniente tener mayor certeza antes de pautar dietas restrictivas que puedan alterar el estilo de alimentación de los pacientes.

Finalmente, en caso de que los resultados de las pruebas de aire espirado y parásitos y el estudio genético sean negativos, se procede a solicitar otro tipo de pruebas y análisis a fin de identificar causas menos frecuentes del cuadro sintomático del paciente. Entre ellas, podemos considerar IgE total, IgE específica (trigo, proteína de la vaca, tropomiosina, *Anisakis*, proteína LTP, etc.) y sensibilidad no celiaca al gluten, siempre acompañadas de la respectiva educación alimentaria y del tratamiento DN específico cuando se requiera.

Como se mencionó al inicio de la discusión, la educación alimentaria para mejorar la calidad de la dieta de todos los pacientes es un eje transversal en este algoritmo. Los nutrientes más comúnmente asociados con los TGIC y sus síntomas son fibras, grasas y carbohidratos. Los resultados del trabajo de Schnabel y cols. (4), consistentes con otros estudios, muestran que en la dieta actual ha aumentado el consumo de alimentos ultraprocesados junto con la ingesta total de energía, consumo de grasas saturadas, carbohidratos y sodio, mientras que a su vez ha disminuido el contenido de fibra en la dieta. Por su parte, Grez y cols. (18) mencionan que el alto contenido de FODMAP en la dieta occidental actual en forma de jarabes y edulcorantes,

junto con el bajo aporte de fibra, son factores que contribuyen a desarrollar y/o agravar los síntomas GI que afectan cada vez a mayor población.

CONCLUSIONES

Utilizar pruebas genéticas, analizar la presencia de parásitos y SIBO, así como evaluar la tolerancia de ciertos carbohidratos como la lactosa o la fructosa permiten no solo paliar los síntomas, sino tratar también el origen y ser más específicos en cuanto a las recomendaciones, de manera que el DN pueda tener una guía para valorar en qué casos se debería considerar o no la reintroducción de ciertos grupos de alimentos y evitar posibles restricciones permanentes.

Para el manejo de cualquier patología, primaria o secundaria, es indispensable analizar la calidad de la dieta del paciente y sus hábitos alimentarios y proveer educación alimentaria para fortalecer y/o establecer las bases de una alimentación saludable.

Respecto a las dietas restrictivas, tanto la dieta FODMAP como la dieta baja en fructosa deben seguirse durante un periodo de tiempo limitado y ser supervisadas por una nutricionista o personal sanitario especializado que facilite la reintroducción gradual de alimentos variados en la dieta del paciente.

Por otro lado, en dietas como la libre de gluten o lactosa se debe recalcar la importancia de seguirlas de manera estricta y ofrecer alternativas a los pacientes para que puedan llevar dietas igualmente variadas, equilibradas y que se adapten a su estilo de vida y alimentación.

Teniendo en cuenta el deterioro de la calidad en la alimentación de nuestra sociedad actual, enseñar a los pacientes a mantener una alimentación saludable y variada es fundamental, tanto para el control de síntomas como para la prevención de patologías a mediano y largo plazo.

Una de las limitaciones de esta investigación es la escasez de estudios prospectivos de casos control que evalúen la utilidad de las distintas estrategias diagnósticas-terapéuticas. Es necesario realizar este tipo de trabajo para mejorar la eficacia y calidad del tratamiento que requieren los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am Gastroenterol* 2018;113:86-96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
3. Talley N. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;121-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x
4. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113(8):1217-28. DOI: 10.1038/s41395-018-0137-1

5. Aguilar A, Serra J. Cuando hay que estudiar un paciente con sospecha de intolerancia alimentaria. *Aten Primaria* 2020;52(3):140-1. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.02.002
6. Trelis M, Taroncher-Ferrer S, Gozalbo M, Ortiz V, Soriano JM, Osuna A, et al. Giardiasis and fructose malabsorption: a frequent association. *Nutrients* 2019;11(12):2973. DOI: 10.3390/nu11122973
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Hidalgo I, Molina M. Dolor abdominal crónico y recurrente. *Adolescencia* 2021;IX(1):28-41.
9. Langshaw AH, Rosen JM, Pensabene L, Borrelli O, Salvatore S, Thapar N, et al. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Mex (English)* 2018;83(3):268-74. DOI: 10.1016/j.rgm.2018.02.002
10. Martínez SE, Nogueira JR, Remes JM, Coss E, Rivas R, Uscanga LF. Importancia de la intolerancia a la lactosa en individuos con síntomas gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Mex* 2020;85(3):321-31. DOI: 10.1016/j.rgm.2020.03.002
11. Felipe M, Rodrigo Q. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016;144(2):211-21.
12. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Enfermedad celíaca. *Medicine* 2020;13(1):9-15.
13. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr* 2019;110(2):273-9. DOI: 10.1093/ajcn/nqz104
14. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients* 2018;10(12):1994. DOI: 10.3390/nu10121994
15. Cifre S. Enteroparasitosis asociadas a trastornos intestinales crónicos. Tesis doctoral. Universitat de València; 2021.
16. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152(5):1042-54. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.039
17. Fedewa A, Rao SS. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16(1):370. DOI: 10.1007/s11894-013-0370-0
18. Grez C, Vega A, Araya M. Consumo de mono, di, oligo sacáridos y polioles fermentables (FODMAPs), una nueva fuente de sintomatología gastrointestinal. *Rev Med Chile* 2019;147(9):1167-75. DOI: 10.4067/s0034-98872019000901167
19. Baranguan ML, Ros I, García R, Rodríguez G, Ubalde E. Implantación de la dieta baja en FODMAP para el dolor abdominal funcional. *An Pediatr* 2019;90(3):180-16. DOI: 10.1016/j.anped.2018.02.014
20. Putkonen L, Yao CK, Gibson PR. Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(4):473-7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328361c556
21. Van Lanen AS, De Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2021;60:3505-22. DOI: 10.1007/s00394-021-02620-1
22. Ozaki R, Speridião P, Soares A, Morais MB. Intestinal fructose malabsorption is associated with increased lactulose fermentation in the intestinal lumen. *J Pediatr* 2018;94(6):609-15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.006
23. Schmulson M. Algoritmos de la Fundación de Roma para diagnóstico de síntomas gastrointestinales comunes en español. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75(4):443-16.

3.2. SEGUNDO ARTÍCULO:

Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders

Alexandra Celi, María Trelis, Lorena Ponce, Vicente Ortiz, Vicente Garrigues,
José M. Soriano y Juan F. Merino-Torres

Nutrients 2024, 16(16), 2741

Resumen

El aumento de las intolerancias alimentarias y la enfermedad celíaca, junto con las técnicas diagnósticas avanzadas, ha llevado a los profesionales de la salud a buscar métodos de pruebas efectivos y económicos. Este estudio evalúa la combinación de pruebas genéticas con pruebas de aliento rutinarias de absorción de carbohidratos, para clasificar a los pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos en grupos terapéuticos, mejorando el manejo dietético y la salud intestinal, así como su calidad de vida. Cuarenta y nueve pacientes con sospecha de intolerancia a los carbohidratos se sometieron a pruebas genéticas para detectar la persistencia de lactasa, intolerancia hereditaria a la fructosa y riesgo de enfermedad celíaca. Simultáneamente, las pruebas de aliento se utilizaron para evaluar la absorción de lactosa y fructosa. El genotipo de lactasa no persistente se presentó en el 36.7% de los casos, con un caso de intolerancia hereditaria a la fructosa de condición heterocigota. Se encontraron marcadores de riesgo de enfermedad celíaca (haplotipos HLA-DQ2/8) en el 49.0% de la población. La malabsorción secundaria de lactosa y/o fructosa se identificó en el 67.3% de los pacientes, con un 66.1% de los individuos con no persistencia de lactasa, mostrando malabsorción secundaria de lactosa. La malabsorción de fructosa mostró una prevalencia de 45.8% en los pacientes con riesgo de enfermedad celíaca. Se definieron dos grupos principales de tratamiento basados en los resultados genéticos, indicando causas primarias e irreversibles de trastornos gastrointestinales, seguidos de una subclasificación utilizando los resultados de las pruebas de aliento. Las pruebas genéticas son una herramienta valiosa para diseñar planes de manejo dietético, evitando restricciones dietéticas innecesarias y reduciendo los tiempos de recuperación.

Palabras clave: intolerancia a los carbohidratos; enfermedad celíaca; pruebas genéticas; malabsorción; lactosa; fructosa.

Article

Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders

Alexandra Celi ¹, María Trelis ^{1,2,*} , Lorena Ponce ³, Vicente Ortiz ⁴, Vicente Garrigues ^{4,5}, José M. Soriano ^{1,6}  and Juan F. Merino-Torres ^{1,5,7} 

- ¹ Joint Research Unit on Endocrinology, Nutrition and Clinical Dietetics, Health Research Institute La Fe, 46026 Valencia, Spain; micecal@alumni.uv.es (A.C.); jose.soriano@uv.es (J.M.S.); merino_jfr@gva.es (J.F.M.-T.)
- ² Parasite & Health Research Group, Area of Parasitology, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ³ Department of Bioinformatics, Overgenes S.L., 46980 Valencia, Spain; lorena.ponce@overgenes.com
- ⁴ Digestive Functional Disorders Unit, Department of Gastroenterology, University and Polytechnic Hospital La Fe, 46026 Valencia, Spain; ortiz_vicbel@gva.es (V.O.); garrigues_vic@gva.es (V.G.)
- ⁵ Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ⁶ Food & Health Lab, Institute of Materials Science, University of Valencia, 46980 Valencia, Spain
- ⁷ Department of Endocrinology and Nutrition, University and Polytechnic Hospital La Fe, 46026 Valencia, Spain
- * Correspondence: maria.trelis@uv.es

Abstract: The rise in food intolerances and celiac disease, along with advanced diagnostic techniques, has prompted health professionals to seek effective and economical testing methods. This study evaluates combining genetic tests with routine carbohydrate-absorption breath tests to classify patients with chronic gastrointestinal disorders into therapeutic groups, enhancing dietary management and improving gut health and quality of life. Forty-nine patients with suspected carbohydrate intolerance underwent genetic testing for lactase non-persistence, hereditary fructose intolerance, and celiac disease risk. Simultaneously, breath tests assessed lactose and fructose absorption. The lactase non-persistence genotype appeared in 36.7% of cases, with one hereditary fructose-intolerance case in a heterozygous condition. Celiac disease risk markers (HLA-DQ2/8 haplotypes) were found in 49.0% of the population. Secondary lactose and/or fructose malabsorption was present in 67.3% of patients, with 66.1% of lactase non-persistence individuals showing secondary lactose malabsorption. Fructose malabsorption was prevalent in 45.8% of patients at risk for celiac disease. Two main treatment groups were defined based on genetic results, indicating primary and irreversible gastrointestinal disorder causes, followed by a sub-classification using breath test results. Genetic testing is a valuable tool for designing dietary management plans, avoiding unnecessary diet restrictions, and reducing recovery times.

Keywords: carbohydrate intolerance; celiac disease; genetic testing; malabsorption; lactose; fructose



Citation: Celi, A.; Trelis, M.; Ponce, L.; Ortiz, V.; Garrigues, V.; Soriano, J.M.; Merino-Torres, J.F. Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders. *Nutrients* **2024**, *16*, 2741. <https://doi.org/10.3390/nu16162741>

Academic Editors: Michael Horowitz and Jaime Uribarri

Received: 14 June 2024

Revised: 7 August 2024

Accepted: 13 August 2024

Published: 16 August 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

In recent years, the prevalence of food allergies (FAs) and food intolerances (FIs) has significantly increased in humans. This is likely to be due to changes in dietary habits, particularly in developed countries, leading to imbalanced diets that also promote overweight and obesity [1]. Furthermore, there is now a greater awareness among the population regarding the impact of diet on health, and there is also a wider, more easily accessible, range of diagnostic tests for food allergies and intolerances [2]. However, several of these tests lack scientific validity and can lead to incorrect diagnoses and unnecessary dietary restrictions, affecting both intestinal health and quality of life [2,3]. This wide range of tests has prompted health professionals to question which ones to apply in each case, and at the public health level, which are best in terms of cost-effectiveness. It has been

estimated that 15% to 20% of the population suffer from food intolerances [3,4], and food allergies affect 3% to 10% of adults and 8% of children worldwide [5]. However, it is known that both the prevalence of food allergies and intolerances identified using more rigorous diagnostic methods is significantly less common than those perceived or self-reported by patients. Additionally, the definitions of “intolerance”, “allergy” and “sensitivity” to certain foods, among other terms, are used interchangeably and almost randomly without truly understanding what each pathology implies, thus contributing to confusion and inaccurate prevalence percentages [3,5–7].

Both FAs and FIs are adverse reactions to food, but the fundamental difference is that the former is immunologically mediated, while the latter is not [1,6,7]. Therefore, although these terms can easily be confused due to a lack of knowledge, their pathological mechanisms, diagnosis, and treatment are different [7], and an inadequate approach can lead to severe nutritional deficiencies and other adverse effects on patients’ health and quality of life [1,7]. FI is initiated by a food or food component at a normally tolerated dose, often related to the malabsorption of certain sugars, fats, proteins or vitamins as they pass through the small intestine [2]. Hence, the presence of lactose malabsorption, for example, is necessary, but not sufficient, to diagnose lactose intolerance, as the presence of symptoms is essential for the diagnosis of intolerance [7]. Intolerances, unlike allergies, are generally characterized by being dose-dependent and related to intestinal malabsorption processes [1,7]. For example, a person with lactose intolerance will not manifest the same symptom profile after ingesting 40 g of aged cheese, which contains less lactose than fresh cheese, as after drinking a glass of milk [1].

The type of clinical manifestation is associated with the causal mechanism of intolerance [1]. This work mainly focuses on intolerances of which the origin is related to malabsorption, specifically lactose and fructose. The accumulation of these substrates causes an osmotic effect due to the accumulation of fluid secretion in the intestinal lumen, usually causing diarrhea and other symptoms such as flatulence, alteration of bowel movements, abdominal distension, and pain due to the fermentation of non-absorbed sugars by the bacteria in the colon [1].

Some causes of malabsorption are directly related to genetic markers of hereditary intestinal alterations, such as the non-persistent lactase genotypes in primary lactose, but also indirect genetic predisposition related to the HLA-DQ2/8 haplotypes in celiac disease [1,8,9]. Additionally, there are several inflammatory conditions that could alter the integrity of the mucosa and therefore the expression of enzymes such as lactase or fructose transporters, including small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), inflammatory bowel disease (IBD), dietary components, small intestine infections (viruses, bacteria, and parasites), drugs (nonsteroidal anti-inflammatory), etc. [1,10,11]. Previous studies of our group led to the routine recommendation of breath tests (lactose and fructose). In addition, the recommended algorithm for the diagnosis and dietary–nutritional management of patients with chronic gastrointestinal disorders (CGDs) suggested the inclusion of genetic tests for primary lactose intolerance, hereditary fructose intolerance and celiac disease risk [12].

For effective management, it is important to determine which tests or combination of tests are appropriate for classifying patients into different treatment groups, with the aim of obtaining more successful outcomes with dietary management and avoiding subjecting patients to an unnecessarily long and exhausting diagnostic process [7].

2. Materials and Methods

This is a cross-sectional study on the applicability of the combination of a genetic approach to hereditary intestinal alterations and traditional carbohydrate breath tests to guide the management of patients with chronic gastrointestinal disorders (CGDs) and achieve the greatest benefits for them.

2.1. Ethical Approval

Written consent was obtained from all participants after they were informed about the aim of the study, including risks and implications of their participation in it, as well as the treatment and confidentiality of the data. This study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of University and Polytechnic Hospital La Fe (Project identification code: 2019/0100), respecting the fundamental principles of the Declaration of Helsinki and the Council of Europe Convention in relation to Human Rights and Biomedicine of the UNESCO Declaration. Likewise, each participant signed a specific consent form for the genetic analysis conducted by the company Overgenes, S.L. (Valencia, Spain).

2.2. Patients' Description and Clinical Profiles

Forty-nine patients (♀, $n = 31$; ♂, $n = 18$) aged 17 to 70 referred to the Gastroenterology Department at La Fe University Hospital with suspected carbohydrate intolerance and/or malabsorption and the presence of at least two of the main digestive symptoms associated with CGD—such as abdominal distension or pain, bloating, borborygmi and altered bowel habits, among others—for at least 3 months were included in the study. They were recruited from November 2022 to June 2023. Exclusion criteria included antibiotic or anthelmintic use in the last 30 days, gastrointestinal bleeding, neoplastic history of the gastrointestinal tract, chronic treatments with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and previous abdominal surgery.

Patients were interviewed to gather relevant information through a standardized questionnaire that included personal and family history and the presence of digestive and non-digestive symptoms.

2.3. Genetic Determinations

A blood sample was taken to simultaneously analyze the presence or absence of the genetic predisposition to non-persistent lactase, hereditary fructose intolerance and celiac disease, by the “Myi3 Food Intolerance Test” (Overgenes, S.L.). Specifically, this genetic test analyzes the presence, in homozygosity or heterozygosity, of the following genetic markers: (a) primary lactose intolerance—five single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the LTC/MCM6 (lactase promoter) gene; (b) hereditary fructose intolerance—seven mutations in the Aldolase B (ALDOB) gene; and (c) celiac disease risk—human leukocyte antigen (HLA) genetic system.

The methodology applied to perform the DNA test was a high-capacity DNA amplification and sequencing system such as massive or next generation sequencing (NGS). The NGS methodology enables the parallel and precise generation of millions of DNA fragments in a single, rapid sequencing process. This methodology allows for amplifying and sequencing each of the analysis regions at least 100 times, thus enabling the identification of each analyzed genotype with an accuracy of 99.99%. The NGS platform used for the test was Illumina's MiSeq (MiSeq™ System, San Diego, CA, USA).

2.4. Breath Tests

During the first interview, three specific kits—those for small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), lactose malabsorption, and fructose malabsorption—were provided to each patient: SIBOkit, Lactokit and Fructokit (Isomedpharma, Madrid, Spain), respectively. The glucose breath test (GBT) for the determination of SIBO was carried out in parallel to the carbohydrate test, as a positive result would render the results of the other two tests useless by demonstrating an intestinal bacterial overgrowth that would per se affect gas production.

According to the hospital protocol, the tests were taken at home and then returned for analysis. The tests were performed at least every 24 h, but in case of discomfort or digestive symptoms different from usual, patients were advised to wait 48 to 72 h before performing the next test. The breath samples were collected in a series of test tubes, and alveolar gas samples were analyzed for hydrogen (H_2) and methane (CH_4) using gas chromatography.

The values of the three tests were proportionally corrected to a value of 5.5% carbon dioxide (CO₂) according to the specifications of the analyzer.

Prior to conducting the breath tests, according to the hospital protocol, patients were asked to suspend the use of probiotics for at least two weeks and the use of laxatives and enemas for 3 days, and not to have undergone colonoscopy in the last 30 days. In addition, the night before the test, they were asked to follow a low-residue carbohydrate diet starting at dinner, to not engage in physical activity after dinner, and to remain fasting for at least 10 h before the test.

For the lactose and fructose breath test (LBT and FBT), patients received 25 g of lactose or fructose, respectively, to be diluted in 250 mL of water. One base sample and seven post-lactose-/fructose-ingestion samples were requested to be taken every 25 min. According to the “Isomed Diagnostics Laboratory”, carbohydrate malabsorption is determined when there is an elevation after 90 min of H₂ concentration greater than 20 ppm and/or an elevation of CH₄ greater than 12 ppm with respect to the baseline value. When the increment of gases is accompanied by symptoms associated with malabsorption, it is defined as intolerance. For the SIBO breath test, patients received 75 g of glucose to be diluted in 250 mL of water, or in cases of patients with diabetes, lactitol was used instead of glucose. One base sample and eleven post-glucose-ingestion samples were requested to be taken every 15 min. The reference values for determining SIBO are a concentration of H₂ greater than 15 ppm and/or an elevation of CH₄ greater than 10 ppm, with respect to the baseline value before 90 min.

2.5. Statistical Analyses

For the analysis of categorical variables (genetic markers, presence of malabsorption and symptoms), absolute and relative frequencies were calculated. In addition, when the sample size was sufficient, comparisons of categorical variables were performed with Pearson’s chi-squared test or Fisher’s exact test, as appropriate. A *p*-value below 0.05 (typically ≤ 0.05) was considered statistically significant. Data were analyzed using the statistical software R (4.3.0 version).

3. Results

3.1. Characteristics of the Patients Enrolled in the Study at Baseline

The sociodemographic and baseline clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The four main gastrointestinal symptoms presented by the patients, affecting more than half of the population, were altered gut transit (83.7%), abdominal distension (79.6%), followed by flatulence (69.4%) and abdominal pain (69.4%). Altered gut transit, either diarrhea (34.7%), constipation (20.4%) or both (28.6%), was present in one-third of the cases. Regarding the extraintestinal symptoms, the most frequent were skin itching (20.4%), articular pain (16.3%) and fatigue (16.3%).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patients.

Characteristics	Patients (<i>n</i> = 49)
<i>Gender</i>	
Female, <i>n</i> (%)	31 (63.3%)
Male, <i>n</i> (%)	18 (36.7%)
<i>Age</i>	
Years (mean)	41.9 years
Minimum—maximum	17–70 years

Table 1. Cont.

Characteristics	Patients (n = 49)
<i>Gastrointestinal symptoms</i>	
Diarrhea, n (%)	17 (34.7%)
Constipation, n (%)	10 (20.4%)
Mixed diarrhea and constipation, n (%)	14 (28.6%)
Altered gut transit, n (%)	41 (83.7%)
Abdominal distension ¹ , n (%)	39 (79.6%)
Flatulence ¹ , n (%)	34 (69.4%)
Abdominal pain ¹ , n (%)	34 (69.4%)
Borborygmi ¹ , n (%)	24 (49.0%)
Heavy digestion ¹ , n (%)	23 (46.9%)
Burping ¹ , n (%)	20 (40.8%)
Dyspepsia ¹ , n (%)	19 (38.8%)
Fullness ¹ , n (%)	17 (34.7%)
<i>Extraintestinal symptoms</i>	
Skin itching ² , n (%)	10 (20.4%)
Articular pain ² , n (%)	8 (16.3%)
Fatigue ² , n (%)	8 (16.3%)
Weight loss ² , n (%)	5 (10.2%)
Headache ² , n (%)	3 (6.1%)

¹ Reported in this table are only those ≥ 5 on the visual analogue scale (VAS). ² Reported as presence or absence of extraintestinal symptoms.

3.2. Genetic Testing Results

At the genetic level, there are currently five known single nucleotide genetic polymorphisms (SNPs) associated with the lactase persistence phenotype; two of them are more frequent in populations of Caucasian origin (C/T-13910 and G/A-22018), and the other three are more frequent in populations of African origin (C/T-14010, T/G-13915 and C/G-13907). Genetic results for primary lactose intolerance, related to a lactase non-persistence (LNP) condition, are summarized in Table 2. The genetic differences appeared in the Caucasian SNPs, with 36.7% of the patients presenting the homozygous risk variant for an LNP phenotype (Table 2). Only one case of hereditary fructose genetics was detected, namely a heterozygous carrier of the ALDOB mutation, considered to have normal fructose metabolism. The prevalence of genetic predisposition for celiac disease (CD) was present in almost half of the cases (49.0%). Regarding the HLA-DQ2/8 haplotypes marker, the patients were classified into different risk levels based on the genetic variants identified [13] (Table 3). There is a small group of six patients with the highest CD genetic risk, which is determined by the homozygous DQ2.5 haplotype or the DQ2.5/DQ2.2 genotype (12.2%). However, the moderate level was the most frequent in this group of symptomatic patients (32.7%), with a clear predominance of the genotype DQ2half in 12 cases (24.5%). Finally, two of the at-risk patients had a genotype with a low predisposition to develop the disease with a DQ2.2/DQ-genotype (4.1%) (Table 3).

Table 2. Classification of phenotypes in relation to primary lactose-intolerance risk.

C/T-13910	G/A-22018	G/C-14010	G/C-13915	G/C-13907	n (%)	Phenotype
CT	GA				25 (51.0%)	LP
TT	AA	GG	TT	CC	6 (12.2%)	No risk
CC	GG	GG	TT	CC	18 (36.7%)	LNP Risk

LP: Lactase Persistence condition; LNP: Lactase Non-Persistence condition.

Table 3. Classification of celiac disease risk regarding HLA-DQ2/8 haplotypes.

Allele 1	Allele 2	<i>n</i> (%)	Level of Risk	<i>n</i> (%)
DQ2.5	DQ2.5	3 (6.3%)	High	6 (12.2%)
DQ2.5	DQ2.2	2 (4.1%)		
DQ2.2	DQ7	1 (2.0%)		
DQ2.5	DQ8	0 (0.0%)		
DQ2.2	DQ8	0 (0.0%)		
DQ8	DQ8	0 (0.0%)	Moderate	16 (32.7%)
DQ2.5	DQ7	0 (0.0%)		
DQ2.5	DQ-	2 (4.1%)		
DQ8	DQ7	1 (2.0%)		
DQ8	DQ-	1 (2.0%)		
DQ2half	-	12 (24.5%)		
DQ2.2	DQ2.2	0 (0.0%)	Low	2 (4.1%)
DQ2.2	DQ-	2 (4.1%)		
TOTAL				24 (49.0%)

3.3. Genetic Results and Carbohydrate Malabsorption by Breath Test

Twenty-three patients (67.3%) were diagnosed with secondary lactose and/or fructose malabsorption. The coexistence of genetic risk for hereditary intestinal disorders and carbohydrate malabsorption, determined by breath test, was summarized in Table 4. Among individuals with the LNP phenotype, the most remarkable, but expected finding is a high frequency of lactose malabsorption (66.1%) and five cases (27.8%) of fructose malabsorption. It is also worth mentioning that one-third of these patients presented SIBO (33.3%), and their carbohydrate absorption could therefore not be assessed. Within the group of patients at risk for CD, the prevalence of fructose malabsorption reached the highest values (45.8%). One-third had lactose malabsorption and five individuals had combined malabsorption of both carbohydrates. Concerning the results in this group of patients, it should be noted that SIBO was diagnosed on seven occasions; thus, no data for the lactose and fructose tests were available in those cases.

Table 4. Genetic test results for intestinal disorder markers and breath test results.

		Breath Test Positives		
Genetic Test Positives	n	LM n (%)	FM n (%)	SIBO * n (%)
LNP phenotype	18	10 (61.1%)	5 (27.8%)	6 (33.3%)
HLA of risk haplotypes	24	7 (29.2%)	11 (45.8%)	7 (29.2%)

LM: Lactose Malabsorption; FM: Fructose Malabsorption; SIBO: Small Intestine Bacterial Overgrowth. * With no results for malabsorption of lactose and fructose.

Finally, in positive cases of celiac disease genetics, a sub-analysis of the absorption capacity of carbohydrates according to the classification of the risk level was performed (Table 5). Among individuals at high risk of CD, a malabsorption of both lactose and fructose was detected in 33.3% of individuals, taking into account that 50% of the members of the group could not be assessed in this sense as they tested positive for SIBO. Regarding cases of moderate risk (the largest group of patients), 31.3% of lactose malabsorption was obtained, and 50% of the evaluated individuals presented fructose malabsorption. SIBO in this moderate group turned out to be less frequent than in the previous one.

Table 5. Celiac disease risk classification and breath test results.

CD Risk Level (HLA)	n	Breath Test Positives		
		LM n (%)	FM n (%)	SIBO * n (%)
High	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50%)
Moderate	16	5 (31.3%)	8 (50%)	3 (18.8%)
Low	2	0 (%)	1 (50%)	1 (50%)

CD: Celiac Disease. * With no results for malabsorption of lactose and fructose.

3.4. Treatment Groups Based on Genetic Testing and Breath Test Results

Genetic risk and breath test assessments were used to classify patients into therapeutical groups. Two main groups of treatment were initially defined based on genetic characteristics as they are possible primary and irreversible causes of gastrointestinal disorders: (a) lactase non-persistence (LNP) condition and (b) HLA of risk or genetic predisposition to CD. SIBO and negative-breath-test patients will not be addressed in depth in this article as it is focused on the patients who present malabsorption. Patients with SIBO might require a different treatment approach, considering this overgrowth situation, and are therefore addressed as a separate group.

For genetic predisposition for LNP, a first subgroup within this condition would be the patients that combine genetic intolerance with secondary lactose malabsorption (LM), classified as LNP/LM—a condition that 10 of the 18 with LNP meet. These patients will be given specific nutritional recommendations, mainly focused on low lactose content in their diet. Our findings, in accordance with previous studies, confirm that there is a correlation between the positive genetics for LNP and the condition of secondary lactose malabsorption ($p = 0.0003268$). A second subgroup would present fructose malabsorption (FM) alone or in combination with LNP genetics (LNP/FM). Besides the lactose restriction, this group needs to take into account their fructose malabsorption in their dietary management. Furthermore, causes other than LNP should be considered as primary causes of malabsorption, such as SIBO, chronic intestinal infection, or positive HLA-DQ2/8, which will be discussed later.

For genetic predisposition to celiac disease, in the genetic situation of HLA with a risk of celiac disease, a sub-classification of patients according to the breath test results was established. The first subgroup would include subjects with the HLA/LM condition and without LNP. In these cases, if there is no positive response to a low-lactose diet, alternative diet approaches, such as a gluten-free diet, will have to be tried. A second treatment group would be constituted by patients who combine HLA and fructose malabsorption (HLA/FM)—a combination that has turned out to be highly prevalent in our study (45.8%), which will initially require a diet with restricted fructose content for symptom control. If there is a no positive response to the low-fructose diet, primary causes of malabsorption need to be assessed, and a gluten-free diet should be considered.

4. Discussion

Chronic gastrointestinal disorders have become an increasingly common health problems, representing a burden to patients by the symptoms generated, the reduced quality of life, and the costs associated with them [14]. The prevalence varies across different countries, but the general trend is a higher incidence in high developed countries. Primarily, this may be due to more sedentary lifestyles, smoking, and excess weight caused by overeating; secondly, most of the published studies are carried out in populations in the United States (US) and Europe [14,15].

The glucose breath test (GBT), used to diagnose SIBO, is a good starting point that helps identify a group of patients who require specific treatment, usually antibiotics, before any carbohydrate intolerance may be diagnosed [16]. Bacterial overgrowth per se can cause secondary lactase deficiency and other malabsorption problems [17]; therefore, the presence of SIBO would invalidate fructose and lactose malabsorption tests [18,19]. For the present study, GBT was selected to assess SIBO among the patients given its less invasive

nature [20], and to assure more reliable carbohydrate malabsorption results. It is important to consider that the origin of SIBO may be related to other underlying conditions in each patient [16,21], which should be analyzed in depth. Breath tests to assess the intestinal absorption of lactose and fructose are recommended when SIBO testing is negative or when symptoms persist after SIBO treatment. Breath tests that measure both hydrogen and methane have been used, as measuring methane values increases the sensitivity of this test [22]. Some authors state that around 20–30% of the population have positive methane levels when performing this type of test, and not measuring it could cause results to be misinterpreted [19]. The cut-off value for identifying fructose and lactose malabsorption is an increase above 20 ppm of H_2 and/or a concentration greater than 12 ppm of CH_4 before minute 90. If these values are observed without symptoms, fructose or lactose malabsorption is diagnosed after the ingestion of sugar, and if accompanied by symptoms, it is classified as intolerance [22].

In order to classify the patients, we also considered genetic variables that could influence the dietary treatment, as is the case of the lactose non-persistent (LNP) condition. LNP is present in a variable proportion worldwide, ranging from 5% in populations of Northern Europe to 100% in some Asian populations [9], and some authors affirm that around 75% of the world population present lactose malabsorption after age 30 [19]. Patients with LNP and lactose malabsorption were grouped together in order to provide a more specific nutritional treatment, given that lactose restriction may be necessary for symptom control [2,17]. In addition to identifying patients with secondary lactose malabsorption, recording the most frequent associated gastrointestinal (altered gut transit, abdominal distension, flatulence, abdominal pain) and extraintestinal symptoms (skin itching, articular pain, fatigue) is essential. Considering the high prevalence of LNP in our study population, genetic testing is relevant when prescribing long-term treatment and understanding how to guide patients in lactose reintroduction or not throughout their life. Identifying LNP cases is also important as lactose absorption is conditioned by the enzymatic capacity of each patient, and even after identifying and resolving other causes related to intestinal mucosal alterations, such as CD or SIBO, the level of malabsorption may depend on the genetic predisposition and absorptive capacity of each patient in the long term [23,24]. Ten out of eighteen patients of this study presented LNP genetics and also had lactose malabsorption. On the contrary, if a patient who does not carry LNP genes presents lactose malabsorption, other primary causes should be considered, such as CD [7], SIBO or parasitism [11]. In spite of the high prevalence of lactose malabsorption among the LNP group, some authors state that the correlation between the results of genetic testing and breath tests cannot be measured because each test measures different parameters—the genotypic expression of the lactase enzyme and the intestinal absorptive capacity per se [25]. Additionally, there are some limitations regarding the LNP genetic test. The A-22018 polymorphism has been described as protective in the European population when associated with the T-13910/A-22018 haplotype; however, it has been described as protective, independent of T-13910, in other populations. The A-22018 polymorphism has scientific evidence, but it is not as extensive as the other polymorphisms in the analysis. The test applied in this research does not evaluate congenital alactasia, nor secondary or transient hypolactasia [26]. However, a strength of this work is considering both genetic predisposition and intestinal malabsorption in order to design an adequate dietetic treatment for patients.

Genetic testing was also performed to determine mutations in the aldolase B (ALDOB) gene. Additionally, breath tests were used to measure the intestinal absorption of fructose. Hereditary fructose intolerance is a rare pathology usually identified in the early stages of life, in which, due to genetic mutations, the aldolase B enzyme is deficient, causing fructose accumulation in the intestine and other organs [27]. In the present study, only one patient was identified as a carrier of one copy (heterozygosity) for one of the seven main mutations of the study gene. Although this patient is a carrier of the mutation (which implies potential transmission to his offspring), it is very unlikely, in less than 1% of cases, that there might be another mutation that could cause the development of the disease [28].

Individuals in this condition are considered to have a normal fructose metabolism since an ALDOB activity level of approximately 50% is presumed to be sufficient for adequate function [29]. However, some authors state that these patients might exhibit elevated uric acid responses and potentially have mild defects in fructose metabolism, as well as an increased cardiometabolic risk, after ingesting moderate amounts of fructose, even in the absence of classical manifestations of the disease [29,30]. Based on the low prevalence of hereditary fructose intolerance and according to other authors, further genetic causes that could be related to the symptomatology and fructose malabsorption should also be considered, such as the presence of the HLA-DQ2/DQ8 haplotype, which is present in most individuals who have CD and is associated with gastrointestinal tract alterations, as mentioned below [8,11,24]. Hence, it is recommendable to focus the treatment for fructose malabsorption patients on the possible primary causes likely to be related to an alteration of the intestinal mucosa and responsible for the malabsorption of fructose, including celiac disease, parasitic infections, diet, SIBO, among others [11,24,31]. The HLA-DQ2/8 haplotype study is used to determine the genetic predisposition to developing CD [32] and a possible cause of gastrointestinal symptomatology [31]. Although confirmatory tests are required for the diagnosis of CD itself, with serology and duodenal biopsy being the gold standard [25], genetic testing is very reliable for ruling out CD and differentiating it from other pathologies such as a wheat allergy [32]. Currently, the recommended serological test for the diagnosis and monitoring of CD is the determination of anti-transglutaminase (ATGt) IgA antibodies, due to their high predictive value, high sensitivity, and specificity [3,33]. However, a disadvantage of this marker is that its results may vary depending on gluten consumption, and the number of people who eliminate or restrict certain foods from their diet, including gluten, is increasing, potentially resulting in false negatives [2,25].

According to some authors, CD does not necessarily have to develop for gastrointestinal symptoms related to gluten consumption to be present. It has been observed that patients who are HLA-DQ2/8-positive, when exposed to a gluten-containing diet, have accelerated intestinal transit and an altered mucosal barrier function compared to negative subjects [8,34]. Other authors indicate that when gluten was eliminated from the diet, HLA-DQ2/8-positive subjects showed greater improvement in depression and a lack of vitality compared to the HLA-DQ2/8-negative group, in whom a greater reduction of abdominal distension was observed [8]. Among the patients in this study, the presence of the HLA-DQ2/8 haplotype is a factor to be considered for the treatment, especially when other possible causes of symptoms, such as SIBO and poor diets based on ultra-processed foods, have been addressed without favorable results [31]. Differentiating gluten ingestion associated with GI symptoms from other pathologies with a similar symptomatology, such as intestinal bowel syndrome (IBS) or Crohn's disease, is useful to provide a more accurate diagnosis and effective treatment [35]. Even in the absence of CD diagnosis, the presence of the HLA-DQ2/8 haplotype suggests that a gluten-free diet could improve the patients' GI symptoms [36]. In agreement with other authors, when different treatments have failed and the patient's symptoms remain, it is crucial to opt for a gluten-free diet as possible treatment, especially if limiting the ingestion of only one specific nutrient (in this case gluten) causes the patient's quality of life and symptomatology improve a great deal [35,37].

A holistic and thorough assessment of the patients with GI pathologies must be carried out, considering the multifactorial aspects involved in the development of these pathologies. Genetic predispositions play a significant role, but so do environmental factors such as exposure to infections (*Giardia intestinalis* and *Helicobacter pylori*) and lifestyle choices (the level of stress and physical activity) [38,39]. Last but not least, the adoption of appropriate eating habits for each individual case is crucial, including in the prevention of recurrences, such as in the case of SIBO [40].

Genetic testing has proven to be a useful tool in identifying the possible therapeutical scenarios needed to design dietary management plans for patients with CGD, and it shows promising outcomes regarding unnecessary diet restriction and provides a shorter recovery

time in specific cases. For individuals with persistent lactase, a progressive reintroduction of lactose is recommended once symptoms have improved. Conversely, in LNP patients, complete reintroduction is excluded, and permanent restrictions are necessary, as symptoms of intolerance are likely to recur with lactose consumption [24]. Additionally, genetic testing for HLA-DQ2/8 could be useful in determining if a GFD could ameliorate the patient's symptoms after addressing other potential causes such as SIBO or intestinal infections. Especially in FM, a GFD should be considered as a possible answer to the secondary cause of malabsorption for patients with a positive result for HLA-DQ2/8. Several authors describe an improvement in gastrointestinal symptomatology among HLA DQ2/8-positive patients after adopting a gluten-free diet, even in the absence of a CD diagnosis [8,24].

5. Limitations of This Study

Despite the limitations of this study, including a sample size conditioned by the difficulties in recruitment and the great heterogeneity detected in terms of primary and secondary causes of CGD, which has made it difficult to define specific clinical patterns, this research provides a novel perspective regarding the use of genetic testing for the assessment and dietary management of CGD. The classification that has emerged from our genetic results combined with the breath tests is a starting point for guiding nutritional treatment based on identifying primary causes of malabsorption and considering them together with secondary causes and symptomatology, for a more complete approach to each case. The sample size limits the possibility of generalizing results; therefore, further research is needed. In this study, three genetic conditions have been considered as possible primary causes of malabsorption; however, we must not forget that there is a large array of other possibilities that could explain the origin of a patient's symptoms (inflammatory bowel diseases, food allergies, unhealthy diets, anti-inflammatory treatments, parasites etc.).

6. Conclusions

As demonstrated by our genetics results, carbohydrate absorption and symptoms on admission, health professionals face very diverse scenarios in clinical practice, with situations in which primary and secondary causes are combined, which pose a challenge that requires orderly and sequential management to achieve the expected improvements in patients' quality of life and diet. Stratification according to genetic causes of gastrointestinal disorders will guide the beginning of the intervention, and after that, assessing the rest of the possible causes will allow professionals to personalize and refine dietetic–nutritional management while avoiding unnecessary diet restrictions and reducing recovery times. Incorporating genetic analysis routinely into clinical management at an affordable price will make it possible to investigate new genetic associations with intermediate phenotypes and to establish different genetic profiles with different symptomatology and/or responses to treatment.

Author Contributions: Conceptualization, M.T., V.O., V.G., J.M.S. and J.F.M.-T.; Data curation, A.C., M.T. and L.P.; Formal analysis, A.C., M.T. and L.P.; Funding acquisition, M.T. and J.F.M.-T.; Investigation, A.C.; Methodology, M.T., V.O., V.G., J.M.S. and J.F.M.-T.; Project administration, M.T. and J.F.M.-T.; Resources, M.T.; Software, L.P.; Supervision, M.T. and J.F.M.-T.; Validation, M.T., V.O., V.G. and J.M.S.; Writing—original draft, A.C.; Writing—review and editing, M.T., L.P., V.O., V.G., J.M.S. and J.F.M.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Spanish Ministry of Science and Innovation, through the funding program of the Carlos III Health Institute to promote biomedical and health research. The project code is PI19/00153 in which authors J.F.M.-T. and M.T. are principal investigators.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Biomedical Research Ethics Committee of University and Polytechnic Hospital La Fe on 2019 (protocol code 2019/0100 and 30 March 2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: Restrictions apply to the availability of some or all data generated or analyzed during this study to preserve patient confidentiality or because they were used under license. The corresponding author will detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ruiz Sánchez, J.G. A Global Vision of Adverse Reactions to Foods: Food Allergy and Food Intolerance. *Nutr. Hosp.* **2018**, *35*, 102–108.
2. Aguilar, A.; Serra, J. When a Patient with Suspected Food Intolerance has to be studied. *Aten. Primaria* **2020**, *52*, 140–141. [\[CrossRef\]](#)
3. Lomer, M.C.E. Review Article: The Aetiology, Diagnosis, Mechanisms and Clinical Evidence for Food Intolerance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 262–275. [\[CrossRef\]](#)
4. Araya, M.; Bascuñán, K.A.; Alarcón-Sajarópulos, D.; Cabrera-Chávez, F.; Oyarzún, A.; Fernández, A.; Ontiveros, N. Living with Gluten and other Food Intolerances: Self-Reported Diagnoses and Management. *Nutrients* **2020**, *12*, 1892. [\[CrossRef\]](#)
5. Messina, M.; Venter, C. Recent Surveys on Food Allergy Prevalence. *Nutr. Today* **2020**, *55*, 22–29. [\[CrossRef\]](#)
6. De Petrillo, A.; Hughes, L.D.; McGuinness, S.; Roberts, D.; Godfrey, E. A Systematic Review of Psychological, Clinical and Psychosocial Correlates of Perceived Food Intolerance. *J. Psychosom. Res.* **2021**, *141*, 110344. [\[CrossRef\]](#)
7. Gargano, D.; Appanna, R.; Santonicola, A.; De Bartolomeis, F.; Stellato, C.; Cianferoni, A.; Casolaro, V.; Iovino, P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients* **2021**, *13*, 1638. [\[CrossRef\]](#)
8. Aziz, I.; Trott, N.; Briggs, R.; North, J.R.; Hadjivassiliou, M.; Sanders, D.S. Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *14*, 696–703. [\[CrossRef\]](#)
9. Di Stefano, M.; Terulla, V.; Tana, P.; Mazzocchi, S.; Romero, E.; Corazza, G.R. Genetic Test for Lactase Non-Persistence and Hydrogen Breath Test: Is Genotype better than Phenotype to Diagnose Lactose Malabsorption? *Dig. Liver Dis.* **2009**, *41*, 474–479. [\[CrossRef\]](#)
10. Martínez Vázquez, S.E.; Nogueira de Rojas, J.R.; Remes Troche, J.M.; Coss Adame, E.; Rivas Ruiz, R.; Uscanga Domínguez, L.F. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. *Rev. Gastroenterol. Mex.* **2020**, *85*, 321–331. [\[CrossRef\]](#)
11. Trelis, M.; Taroncher-Ferrer, S.; Gozalbo, M.; Ortiz, V.; Soriano, J.M.; Osuna, A.; Merino-Torres, J.F. Giardiasis intestinalis and Fructose Malabsorption: A Frequent Association. *Nutrients* **2019**, *11*, 2973. [\[CrossRef\]](#)
12. Celi, A.; Trelis, M.; Tena, B.; Taroncher, S.; Soriano, J.M.; Merino-Torres, J.F. Benefits of Using a Recommended Testing Algorithm for the Diagnosis and Dietary-Nutritional Management of Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders. *Nutr. Hosp.* **2023**, *40*, 1017–1024.
13. Pietzak, M.M.; Schofield, T.C.; McGinniss, M.J.; Nakamura, R.M. Stratifying Risk for Celiac Disease in a Large at-Risk United States Population by using HLA Alleles. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *7*, 966–971. [\[CrossRef\]](#)
14. Wang, R.; Li, Z.; Liu, S.; Zhang, D. Global, regional, and national burden of 10 digestive diseases in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Front. Public Health* **2023**, *11*, 1061453. [\[CrossRef\]](#)
15. Corsello, A.; Pugliese, D.; Gasbarrini, A.; Armuzzi, A. Diet and Nutrients in Gastrointestinal Chronic Diseases. *Nutrients* **2020**, *12*, 2693. [\[CrossRef\]](#)
16. Rao, S.S.C.; Bhagatwala, J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **2019**, *10*, e00078. [\[CrossRef\]](#)
17. Misselwitz, B.; Butter, M.; Verbeke, K.; Fox, M.R. Update on Lactose Malabsorption and Intolerance: Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Management. *Gut* **2019**, *68*, 2080–2091. [\[CrossRef\]](#)
18. Fedewa, A.; Rao, S.S. Dietary Fructose Intolerance, Fructan Intolerance and FODMAPs. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **2014**, *16*, 370. [\[CrossRef\]](#)
19. Amieva-Balmori, M.; Coss-Adame, E.; Rao, N.S.; Dávalos-Pantoja, B.M.; Rao, S.S.C. Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance. *Dig. Dis. Sci.* **2020**, *65*, 1405–1413. [\[CrossRef\]](#)
20. Ghoshal, U.C.; Srivastava, D. Irritable Bowel Syndrome and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Meaningful Association or Unnecessary Hype. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 2482–2491. [\[CrossRef\]](#)
21. Quigley, E.M.M.; Murray, J.A.; Pimentel, M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology* **2020**, *159*, 1526–1532. [\[CrossRef\]](#)
22. Harvie, R.M.; Tuck, C.J.; Schultz, M. Evaluation of Lactulose, Lactose, and Fructose Breath Testing in Clinical Practice: A Focus on Methane. *JGH Open* **2019**, *4*, 198–205. [\[CrossRef\]](#)
23. Schnedl, W.J.; Mangge, H.; Schenk, M.; Enko, D. Non-Responsive Celiac Disease May Coincide with Additional Food Intolerance/Malabsorption, including Histamine Intolerance. *Med. Hypotheses* **2021**, *146*, 110404. [\[CrossRef\]](#)
24. Szilagyi, A.; Ishayek, N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients* **2018**, *10*, 1994. [\[CrossRef\]](#)
25. Gandini, A.; Gededzha, M.P.; De Maayer, T.; Barrow, P.; Mayne, E. Diagnosing Coeliac Disease: A Literature Review. *Hum. Immunol.* **2021**, *82*, 930–936. [\[CrossRef\]](#)

26. Tishkoff, S.A.; Reed, F.A.; Ranciaro, A.; Voight, B.F.; Babbitt, C.C.; Silverman, J.S.; Powell, K.; Mortensen, H.M.; Hirbo, J.B.; Osman, M.; et al. Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe. *Nat. Genet.* **2007**, *39*, 31–40. [\[CrossRef\]](#)
27. Bobrus-Chociej, A.; Pollak, A.; Kopiczko, N.; Flisiak-Jackiewicz, M.; Płoski, R.; Lebensztejn, D.M. Celiac Disease in Conjunction with Hereditary Fructose Intolerance as a Rare Cause of Liver Steatosis with Mild Hypertransaminasemia—A Case Report. *Pediatr. Rep.* **2021**, *13*, 589–593. [\[CrossRef\]](#)
28. Coffee, E.M.; Yerkes, L.; Ewen, E.P.; Zee, T.; Tolan, D.R. Increased Prevalence of Mutant Null Alleles that Cause Hereditary Fructose Intolerance in the American Population. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2010**, *33*, 33–42. [\[CrossRef\]](#)
29. Debray, F.G.; Damjanovic, K.; Rosset, R.; Mittaz-Crettol, L.; Roux, C.; Braissant, O.; Barbey, F.; Bonafé, L.; De Bandt, J.P.; Tappy, L.; et al. Are Heterozygous Carriers for Hereditary Fructose Intolerance Predisposed to Metabolic Disturbances when Exposed to Fructose? *Am. J. Clin. Nutr.* **2018**, *108*, 292–299. [\[CrossRef\]](#)
30. Singh, S.K.; Sarma, M.S. Hereditary Fructose Intolerance: A Comprehensive Review. *World J. Clin. Pediatr.* **2022**, *11*, 321–329. [\[CrossRef\]](#)
31. Taneva, I.; Grumann, D.; Schmidt, D.; Taneva, E.; von Arnim, U.; Ansorge, T.; Wex, T. Gene Variants of the SLC2A5 Gene Encoding GLUT5, the Major Fructose Transporter, do not Contribute to Clinical Presentation of Acquired Fructose Malabsorption. *BMC Gastroenterol.* **2022**, *22*, 167. [\[CrossRef\]](#)
32. Moscoso, J.F.; Quera, P.R. Update on celiac disease. *Rev. Med. Chil.* **2016**, *144*, 211–221.
33. Makharia, A.; Catassi, C.; Makharia, G.K. The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients* **2015**, *7*, 10417–10426. [\[CrossRef\]](#)
34. Shariati, A.; Aslani, H.R.; Shayesteh, M.R.H.; Taghipour, A.; Nasser, A.; Safari, H.; Alizade-Sani, M.; Dehghan, A.; Azimi, T. Are Viruses and Parasites Linked to Celiac Disease? A Question that Still has no Definite Answer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2019**, *20*, 1181–1193. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Roszkowska, A.; Pawlicka, M.; Mroczek, A.; Bałabuszek, K.; Nieradko-Iwanicka, B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina* **2019**, *55*, 222. [\[CrossRef\]](#)
36. Cenni, S.; Sesenna, V.; Boiardi, G.; Casertano, M.; Russo, G.; Reginelli, A.; Esposito, S.; Strisciuglio, C. The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients* **2023**, *15*, 1615. [\[CrossRef\]](#)
37. Kucek, L.K.; Veenstra, L.D.; Amnuaycheewa, P.; Sorrells, M.E. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2015**, *14*, 285–302. [\[CrossRef\]](#)
38. Labanski, A.; Langhorst, J.; Engler, H.; Elsenbruch, S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology* **2020**, *111*, 104501. [\[CrossRef\]](#)
39. Chen, J.; Ruan, X.; Fu, T.; Lu, S.; Gill, D.; He, Z.; Burgess, S.; Giovannucci, E.L.; Larsson, S.C.; Deng, M.; et al. Sedentary lifestyle, physical activity, and gastrointestinal diseases: Evidence from mendelian randomization analysis. *EBioMedicine* **2024**, *103*, 105110. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Knez, E.; Kadac-Czapska, K.; Grembecka, M. The importance of food quality, gut motility, and microbiome in SIBO development and treatment. *Nutrition* **2024**, *124*, 112464. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3.3.TERCER ARTÍCULO:

Impact of dietary tailored interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing

Alexandra Celi, María Trelis, Stephany Lanza,
José M. Soriano y Juan F. Merino-Torres

Nutr Hosp 2025
(Artículo aceptado)

Resumen

La intolerancia a los carbohidratos presenta un escenario complejo en el que los síntomas surgen tras el consumo de un sustrato específico y se alivian al eliminarlo de la dieta. La intolerancia a la lactosa es uno de los tipos de intolerancia alimentaria más frecuentes. La intolerancia primaria a la lactosa está relacionada con factores genéticos, el fenotipo de lactasa no persistente, mientras que la intolerancia secundaria puede ser una afección temporal resultante del daño intestinal y la pérdida de la actividad disacaridasa. La absorción de fructosa es un proceso independiente de la energía, que conduce a una absorción limitada y variable. La fructosa se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través de transportadores activos, específicamente GLUT-5 y GLUT-2, que se encuentran en el segmento inicial del intestino delgado. El tratamiento de la intolerancia a los carbohidratos requiere métodos de prueba precisos, diagnósticos precisos e intervenciones dietéticas personalizadas. Las pruebas genéticas desempeñan un papel crucial en la determinación del perfil genético de un individuo, ayudando a decidir si son necesarias restricciones permanentes en nutrientes específicos, como la lactosa. Esta investigación tiene como objetivo comprender el origen de la sospecha de intolerancia a los carbohidratos, combinando pruebas genéticas con pruebas de aliento para mejorar la eficacia de los planes terapéuticos, ya que las intervenciones dietéticas personalizadas se basarán en el perfil genético del paciente y la capacidad de absorción de carbohidratos. Se combinaron pruebas genéticas (no persistencia de lactasa y riesgo de enfermedad celíaca) y prueba de aliento para lactosa y fructosa. Se recomendaron dietas bajas en lactosa, bajas en fructosa o sin gluten; o una combinación de las mismas en función de los resultados del perfil de pruebas de cada paciente. Tras la intervención nutricional, se observó una mejoría significativa en todos los síntomas gastrointestinales, excepto reflujo y náuseas, y en todos los síntomas extraintestinales. El diseño de intervenciones dietéticas basadas en las causas primarias y secundarias de la intolerancia a los carbohidratos puede evitar restricciones alimentarias innecesarias; mejorar la calidad de vida de los pacientes y la eficacia del tratamiento a través de intervenciones dietéticas personalizadas.

Palabras clave: Intolerancia alimentaria, lactosa, fructosa, gluten, genética, prueba de aliento.

Impact of dietary tailored interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing / Impacto de las intervenciones dietéticas personalizadas en pacientes con sospecha de intolerancia a los carbohidratos según las pruebas genéticas

Alexandra Celi¹, María Trelis^{1,2*}, Stephany Lanza¹, José M. Soriano^{1,3} and Juan F. Merino-Torres^{1,4,5}

1. Joint Research Unit on Endocrinology, Nutrition and Clinical Dietetics, University of Valencia-Health Research Institute La Fe, 46026 Valencia, Spain; micecal@alumni.uv.es (A.C.); maria.trelis@uv.es (M.T.); slana@alumni.uv.es (S.L.); jose.soriano@uv.es (J.M.S.); merino_jfr@gva.es (J.F.M.-T.)
2. Parasite & Health Research Group, Area of Parasitology, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology; University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
3. Food & Health Lab, Institute of Materials Science, University of Valencia, 46980 Paterna, Valencia, Spain.
4. Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Valencia, Valencia, 46010, Spain.
5. Department of Endocrinology and Nutrition, University and Polytechnic Hospital La Fe, 46026 Valencia, Spain

*Correspondence: maria.trelis@uv.es

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This research was funded by Spanish Ministry of Science and Innovation, through the funding program of the Carlos III Health Institute to promote biomedical and health research. The project code is PI19/00153 in which authors J.F.M.-T and MT are principal investigators.

Abstract

Carbohydrate intolerance presents a complex scenario where symptoms arise following the consumption of specific substrate and alleviate upon their elimination from the diet. Lactose Intolerance is one of the most prevalent types of food intolerance. Primary lactose intolerance is linked to genetic factors, Lactase Non-Persistence phenotype, while secondary lactose intolerance might be a temporary condition resulting from intestinal damage and loss of disaccharidase activity. Fructose absorption is an energy-independent process, leading to limited and variable absorption. Fructose undergoes quick absorption into the bloodstream through active transporters, specifically GLUT-5 and GLUT-2, found in the initial segment of the small intestine. The management of carbohydrate intolerance requires precise testing methods, accurate diagnostics, and customized dietary interventions. Genetic testing plays a crucial role in determining an individual's genetic profile, helping decide whether permanent restrictions on specific nutrients, such as lactose, are necessary. This research aims to understand the origin of suspected carbohydrate intolerance, combining genetic testing with breath tests to enhance the efficacy of treatment plans, as customized dietary interventions will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity. A combination of genetic testing (lactase non-persistence and celiac disease risk) and breath test for lactose and fructose were performed. Recommendations such as low lactose, low fructose or Gluten-Free diets; or a combination of them were provided based on each patient's testing profile results. After the nutritional intervention, a significant improvement was noted in all gastrointestinal symptoms, except for reflux and nausea, and in all of the extraintestinal symptoms. Designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions; improving patients' quality of life and treatment effectiveness through tailored dietary interventions.

Keywords:

Food tolerance, lactose, intolerance, gluten, genetic test, breath test.

Resumen

La intolerancia a los carbohidratos presenta un escenario complejo en el que los síntomas surgen tras el consumo de un sustrato específico y se alivian al eliminarlo de la dieta. La intolerancia a la lactosa es uno de los tipos de intolerancia alimentaria más frecuentes. La intolerancia primaria a la lactosa está relacionada con factores genéticos, el fenotipo de lactasa no persistente, mientras que la intolerancia secundaria puede ser una afección temporal resultante del daño intestinal y la pérdida de la actividad disacaridasa. La absorción de fructosa es un proceso independiente de energía, que conduce a una absorción limitada y variable. La fructosa se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo a través de transportadores activos, específicamente GLUT-5 y GLUT-2, que se encuentran en el segmento inicial del intestino delgado. El tratamiento de la intolerancia a los carbohidratos requiere métodos de prueba precisos, diagnósticos precisos e intervenciones dietéticas personalizadas. Las pruebas genéticas desempeñan un papel crucial en la determinación del perfil genético de un individuo, ayudando a decidir si son necesarias restricciones permanentes en nutrientes específicos, como la lactosa. Esta investigación tiene como objetivo comprender el origen de la sospecha de intolerancia a los carbohidratos, combinando pruebas genéticas con pruebas de aliento para mejorar la eficacia de los planes terapéuticos, ya que las intervenciones dietéticas personalizadas se basarán en el perfil genético del paciente y la capacidad de absorción de carbohidratos. Se combinaron pruebas genéticas (no persistencia de lactasa y riesgo de enfermedad celíaca) y prueba de aliento para lactosa y fructosa. Se recomendaron dietas bajas en lactosa, bajas en fructosa o sin gluten; o una combinación de las mismas en función de los resultados del perfil de pruebas de cada paciente. Tras la intervención nutricional, se observó una mejoría significativa en todos los síntomas gastrointestinales, excepto reflujo y náuseas, y en todos los síntomas extraintestinales. El diseño de intervenciones dietéticas basadas en las causas primarias y secundarias de la intolerancia a los carbohidratos puede evitar restricciones alimentarias innecesarias; mejorar la calidad de vida de los pacientes y la eficacia del tratamiento a través de intervenciones dietéticas personalizadas.

Palabras clave

Intolerancia alimentaria, lactosa, fructosa, gluten, genética, prueba de aliento.

1. Introduction

Carbohydrate intolerance presents a complex scenario where symptoms arise following the consumption of specific foods and alleviate upon their elimination from the diet (1,2). Malabsorption is defined as defective mucosal absorption (3). The prevalence of carbohydrate malabsorption in the general population is not well-documented (4). It can be primary or secondary, stemming from deficiencies in disaccharidases exemplified in Lactose Malabsorption (LM), or the intestine's inability to manage large quantities of a specific carbohydrate, as seen in Fructose Malabsorption (FM) (5,3).

Symptoms related to food intolerance are nonspecific, and patients often find it challenging to attribute them to a particular food (6). Lactose Intolerance (LI) is one of the most prevalent types of food intolerance, worldwide its prevalence is about 33% to 75% (3,7). Primary lactose intolerance is linked to genetic factors, Lactase Non-Persistence (LNP) phenotype, where intestinal lactase expression decreases in the initial two decades of life and continues to decline as individuals age (2,3,7). On the other hand, secondary lactose intolerance might be a temporary condition resulting from intestinal damage and partial or total loss of disaccharidase activity caused by: infections (giardiasis), Celiac Disease (CD), food allergies, Small Intestine Bacterial Overgrowth (SIBO), Crohn's disease, radiation or chemotherapy (1,2,3,4,7). The global prevalence of LM is approximately 68%, with genetic testing indicating higher rates than breath tests (2).

Conversely, the mechanism of fructose absorption remains poorly understood, and the absence of standardized testing procedures has led to a lack of precise estimates regarding the prevalence of FM in the population (8). Normally, fructose undergoes quick absorption through facilitated passive transporters. Specifically, GLUT-5, found in the initial segment of the small intestine, is responsible for fructose intake from the intestinal lumen into the enterocyte; while GLUT2 located in the basolateral side of the enterocytes, transports most of fructose from the cytosol into the circulation (9,10). The extent of malabsorption depends not only on the availability of functional transporters, but also on the composition and quantity of sugars present in the intestinal lumen, contributing to secondary FM (4). High fructose intake, along with other nutrients like sorbitol, can hinder absorption. In contrast, co-ingestion with glucose, galactose or certain amino acids can enhance fructose absorption (3, 11). On the other hand, primary FM arises from a diminished expression of the genes regulating GLUT-5 (3), or in rarer cases, from Hereditary Fructose

Intolerance (HFI), an autosomal recessive disorder caused by aldolase B deficiency, typically detected in childhood and with a prevalence of 1 in 20,000 to 1 in 60,000 (12,13). Since primary FM is often rare, when FM is detected, secondary causes including high fructose intake, intestinal damage, acute gastroenteritis, medication use, celiac disease, Crohn's disease, or prebiotic consumption (8, 10, 11), should also be considered. In this study, we have primarily focused on Gluten-Related Disorders (GRD).

GRD, including CD, wheat allergy, and Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS), have a worldwide prevalence of up to 5%. CD is the most common immune condition affecting the gastrointestinal tract, affecting 1% of the population (14,15,16). It triggers a systemic autoimmune response to gluten in genetically predisposed individuals (17), leading to small intestine damage and clinical manifestations of small bowel enteropathy associated with gastrointestinal and extra-intestinal symptoms (3,16,17,18). LM can occur in CD due to the loss of lactase enzyme on damaged villi, triggering secondary malabsorption (1). LI is frequently observed in CD cases, estimated at 10%, rising to 50% with malabsorption (1). Similarly, fructose intolerance has also been related with CD due to the mucosal damage associated (8).

There is an increasing prevalence of self-diagnosis and adherence to restrictive diets without a formal diagnosis, especially in patients who suffer gastrointestinal disorders (19,20,21). These intolerances are often treated with carbohydrate restriction (22), however this strategy addresses symptom control, not the intolerance origin. The management of carbohydrate intolerance requires precise testing methods, accurate diagnostics, and customized dietary interventions. Standard and recommended diagnostic tools for carbohydrate intolerance include Breath Tests (BT) (4,5,23). However, genetic testing plays a crucial role in determining an individual's genetic profile, helping decide whether permanent restrictions on specific nutrients, such as lactose, are necessary. Additionally, genetic testing is a useful tool to consider gluten restrictions when carbohydrate intolerance may be associated with primary causes such as CD or other GRD, with the potential for carbohydrate absorption restoration (23,24). It has been reported that in patients experiencing symptoms related to the consumption of gluten-containing food, adopting a Gluten-Free Diet (GFD) has shown to restore or improve fructose absorption (24).

Designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions, improving patients' quality of life and

treatment effectiveness through tailored dietary interventions. Our research aims to understand the origin of carbohydrate intolerance, combining genetic testing with breath tests to enhance the efficacy of treatment plans, as customized dietary interventions will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity.

2. Materials and Methods

2.1. Patients' enrollment and description

A total of sixty-three patients with Gastrointestinal Symptoms (GIS) attending the Gastroenterology Service of La Fe University and Polytechnic Hospital of Valencia were recruited from November 2020 to June 2022. Forty-five were females, and eighteen were males, with ages ranging between 17 and 69 years. Exclusion criteria included the regular intake of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), antibiotics, or antiparasitic medications in the previous thirty days; having undergone a colonoscopy in the previous thirty days; as well as a history of gastrointestinal surgery or diagnosed comorbidities related to the gastrointestinal system.

2.2. Ethical aspects

Written consent was obtained from all participants after they were fully informed. This study received approval from the Biomedical Research Ethics Committee of the Hospital in 2022 (Project identification code: 2019/0100), adhering to the fundamental principles of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the UNESCO Declaration.

2.3. Patients Assessment

The Visual Analogue Scale (VAS) was used for GIS assessment, prompting patients to rate the intensity of GIS from 0 to 10 (zero indicating no pain, and ten indicating the maximal discomfort perceived) over the previous three months.

A combination of genetic testing for lactase non-persistence and celiac disease risk (HLA); and breath tests (BT) for lactose and fructose were performed. The results were used to classify patients into three main treatment groups with specific dietary approaches. To prevent false positives, an additional test for Small Intestine Bacterial Overgrowth (SIBO) was conducted. Patients who

tested positive for SIBO were excluded from the study. Malabsorption tests indicate the intestinal capacity to metabolize specific carbohydrates (lactose and fructose), and determine the need to restrict the consumed amount of these carbohydrates. Genetic testing is intended to provide information on the possible origin of malabsorption, thereby determining whether permanent or transient dietary restriction is required.

2.4. Dietetic recommendations

Recommendations such as low lactose (LL), low fructose (LF), Gluten-Free Diet (GFD), or a combination of them were provided based on each patient's testing profile results. These recommendations are practical suggestions that each patient can adopt as part of their daily eating routine, according to their eating habits and tolerance threshold, aiming to facilitate adherence. A weekly diet example was also provided for the three different dietetic recommendations (Supplemental Tables S1-S3).

The Low Lactose dietetic recommendations (LL) suggested that the initial amount of lactose consumption should be 30 - 60 grams or milliliters of lactose-free cheese or milk during the first 2-4 weeks, followed by a gradual reintroduction of small quantities of dairy products (125 mL or less per day) according to each patient's tolerance threshold and GIS improvement. Examples of dairy products with lower lactose quantity were provided, such as whole milk instead of skimmed milk and goat or sheep cheese instead of cow cheese. Recommendations to improve lactose tolerance, such as ingesting lactose along with other non-dairy foods were also offered (7,20,22,25).

The Low Fructose dietary recommendations (LF) aimed to help patients understand basic concepts about fructose content in foods. To support this, five lists were provided, categorizing foods by their fructose levels (3,22). Patients were recommended to initially consume only very low (1 g) and low (1-3 g) fructose content foods during the first 2-4 weeks, followed by a gradual introduction of greater quantities of fructose-containing foods according to their tolerance threshold. Patients were also advised to spread fructose intake throughout the day, avoiding eating all fructose-containing foods in one meal. The introduction of medium fructose containing foods (3-5 g) was recommended during weeks 4-6 when GIS improved. High (5-10 g) and very high (>10 g) fructose-containing foods were to be reintroduced gradually after GIS were diminished

and according to each patient's tolerance threshold. Encouragement was given for fruits and vegetables consumption based on fructose content and personal tolerance to avoid constipation and nutrient deficiency. Ultra-processed food (UPF) consumption was discouraged.

The GFD specified total gluten restriction, avoiding wheat (including triticale and spelt), oats, barley, rye, and their derivatives (1,20). Oats and other cereals and processed foods could be consumed as long as they were certified as gluten-free (17). The initial duration was 2-4 weeks to observe GIS improvement and motivate patients with short-term goals. The initial gluten restriction could extend up to six weeks. When GIS improvement was perceived, even if mild, patients were advised to follow the gluten restriction for at least 6 months. If there was no change in GIS after 4-6 weeks, gluten was gradually reintroduced.

In addition to the specific and restrictive dietary recommendations, general guidelines for a healthy diet were included as a transverse axis of the overall dietary advice. These guidelines encompassed instructions on reading nutritional labels, avoiding UPF and sugary beverages, prioritizing home-cooked or minimally processed meals, consuming fruits and vegetables daily, staying hydrated with water, and limiting alcohol intake, among other healthful suggestions. The treatment options that can be prescribed individually or combined based on the patients' testing results and GIS tolerance threshold are summarized in Figure 1.

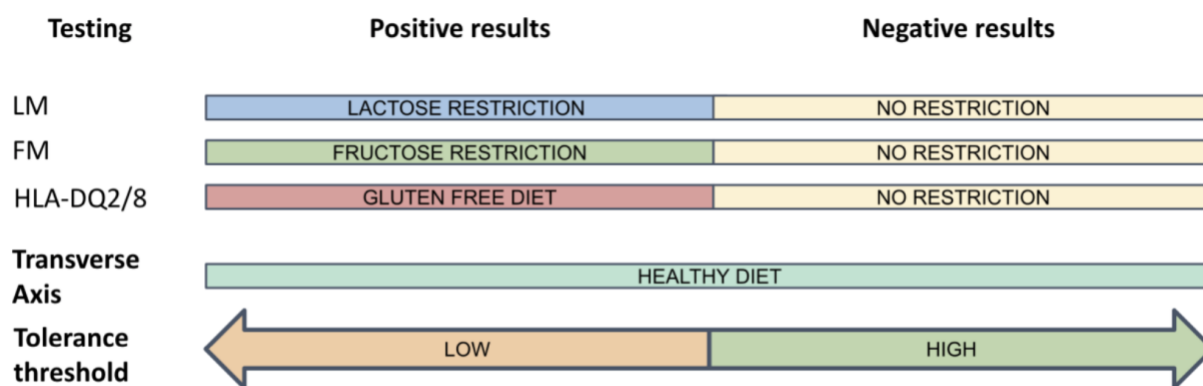


Figure 1: Treatment options based on the testing results and tolerance threshold.

2.5 Treatment and revaluation

To facilitate dietary prescription, treatment groups were conceived based on literature review, test results and patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity. Following these

findings, patients underwent assessment, diagnosis, treatment or referral and were subsequently reevaluated post-treatment. Patients repeated the breath tests at least 6 months after adhering to the dietary recommendations.

Parameters for gauging the efficacy of dietary management were established, relying on patients' self-perception of symptom progression measured through the VAS, and reassessment of breath test outcomes when recommended. Additionally, the presence or absence of symptoms served as a subjective indicator of treatment efficacy; if no improvement or worsening occurred, patients were referred to their physician to consider alternative causes of GIS and additional treatment options.

As an overarching aspect of patient management, PCR-based parasite diagnosis was considered as another potential cause of GIS. Upon identifying parasitic infections, the medical team prescribed antiparasitic treatment following guidelines from The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, specifically Drugs for Parasitic Infections (26).

2.6. Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed using percentages and frequencies. The student's *t*-test was used to determine if there was a significant difference between the reported symptoms prior and post nutritional treatment. Any *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using Jamovi software (version 2.5.3), accessed via its web interface.

3. Results

3.1. Group of Treatment definition

Out of the initial 63 patients, three patients withdrew from the study due to non-compliance with dietetic recommendations, and sixteen patients diagnosed with SIBO were excluded from the study. A total of forty-four patients (female, *n* = 31; male, *n* = 13) were treated and classified into treatment groups.

Three primary treatment groups were established based on the presence or absence of LNP and LM breath test results, combined with possible combinations of HLA and FM. The initial focus was on LNP genetic predisposition, as it is the most common cause for LM and the dietary

treatment is relatively simple, primarily consisting in lactose restriction. Furthermore, a positive HLA genotype may necessitate GFD recommendations, which involve a more stringent restriction as it encompasses a broader range of foods.

The patients were categorized into three main groups and subgroups. Group A consists of patients who presented positive LNP. Group B included patients who presented LM, but were Lactase Persistent (LP). Group C consisted of patients who tested negative for LM and LP. Subgroups were created based on the possible combinations of HLA and FM test results, please refer to Table 1 for a better understanding of this classification.

Table 1: Treatment groups and subgroups.

		LNP	LM	HLA	FM	n	%
Group A n=13	A1	(+)	(+)	(-)	(-)	4	9.1%
	A2	(+)	(+)	(-)	(+)	4	9.1%
	A3	(+)	(+)	(+)	(+)	2	4.5%
	A4	(+)	(+)	(+)	(-)	2	4.5%
	A5	(+)	(-)	(-)	(-)	1	2.3%
Group B n=5	B1	(-)	(+)	(-)	(-)	0	0.0%
	B2	(-)	(+)	(-)	(+)	1	2.3%
	B3	(-)	(+)	(+)	(+)	4	9.1%
	B4	(-)	(+)	(+)	(-)	0	0.0%
Group C n=26	C1	(-)	(-)	(-)	(-)	8	18.2%
	C2	(-)	(-)	(-)	(+)	4	9.1%
	C3	(-)	(-)	(+)	(+)	10	22.7%
	C4	(-)	(-)	(+)	(-)	4	9.1%

LNP: Lactase non-persistence; LM: Lactose Malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: Fructose Malabsorption

Group A: presented GIS and LNP genotype. A1 subgroup is only combined with LM and this is the first suspected cause of LI (malabsorption + symptoms). A2 subgroup additionally presents FM and A3 subgroup presents the four positive test results including HLA. A4 subgroup presents LNP, LM and HLA. A5 subgroup only presents LNP and no other genetic or BT positive results.

Group B: presented LI (LM + GIS) and LP have been included in this group. B1 subgroup only presents positive LM, however, B2 subgroup additionally presents FM. B3 and B4 subgroups, in addition to LM, both present positive HLA, however, only B3 subgroup presents FM as well.

Group C: presented GIS and negative LM and NPL conformed Group C. C1 subgroup patients presented negative results for the genetic testing and breath test. The C2 subgroup only presented positive FM patients, however patients in the C3 subgroup additionally presented HLA. The C4 subgroup is represented by patients who only presented HLA.

The aim of this classification is to group patients with similar genetic and malabsorption profiles and associate positive testing results to specific dietetic restriction needs. The dietetic recommendations can be prescribed individually or combined according to the patients' needs and their response to treatment.

3.2. Treatment efficacy assessment

We have assessed groups and subgroups of patients based on their response to different dietetic approaches or the combination of them. The following detailed explanations include the primary treatment option according to each patient profile, followed by secondary treatment options based on the patients' primary response and GIS improvement. Please refer to each group's treatment efficacy assessment tables (tables 2, 3 and 4) for a better understanding of the dietetic management procedure.

3.2.1. *Group A*

In this group, testing results suggest the manifestation of LNP genotype as the potential primary cause of LI, characterized by malabsorption and GIS (Table 2). Therefore, as the primary treatment option, LL were prescribed. If GIS disappear upon adherence to LL, it is advised to maintain this dietary approach permanently, considering the individual tolerance threshold and genotype. This recommendation applies to A1 to A4 subgroups. Conversely, if symptoms persist after at least six months of LL and HLA and FM tests are negative (A1), patients should be referred for further assessment.

Table 2: Group A treatment efficacy assessment.

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)
A1	(+)	(+)	(-)	(-)	4	LL	50%	-	-	-
A2	(+)	(+)	(-)	(+)	4	LL + LF	75%	-	-	25%
A3	(+)	(+)	(+)	(+)	2	LL + LF	0%	GFD + LL + LF	100%	100%
A4	(+)	(+)	(+)	(-)	2	LL	100%	GFD + LL	-	-
A5	(+)	(-)	(-)	(-)	1	H	0%	-	-	-

LNP: Lactase Non-persistence; LM: Lactose Malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: Fructose Malabsorption; T1: First treatment option; T2: Second treatment option; SRI: Self-Reported Improvement; FM Recover: Fructose Malabsorption reevaluation with breath test; LL: Low Lactose dietetic recommendations; LF: Low Fructose dietetic recommendations; Healthy: healthy diet recommendations; GFD: Gluten-free diet; H: Healthy dietetic recommendations.

As shown in Table 2, self-reported improvement (SRI) was noted by 50% of patients in A1 subgroup following LL, while the remaining patients were referred to their physicians for additional evaluation. In cases where FM is also present (A2), LF should be added to LL. 75% of patients reported self-improvement, and 25% showed FM recovery post-treatment. If symptoms persist despite lactose and fructose restriction (LL+LF), exploring other potential causes of intolerance and further assessment are recommended. For patients with a positive HLA genotype (A3 and A4), the initial approach aligns with previous groups, involving carbohydrate restriction for GIS control and adjusting lactose and/or fructose content in the diet based on the presence of LM (A4) and FM (A3).

A3 subgroup, reporting no improvement after carbohydrate restriction, was prescribed a GFD, resulting in 100% SRI and FM recovery. A4 subgroup, despite a positive HLA genotype, reported 100% self-improvement after LL, without presenting FM and no GFD was needed. A5 subgroup, lacking LM, did not require LL. Although healthy diet recommendations were provided, no SRI was observed, leading to a referral for further assessment.

Due to the genetic predisposition, lactose malabsorption reevaluation with BT is not recommended to avoid patients' unnecessary discomfort. However, fructose reevaluation in A2 and A3 subgroups, following GIS improvement and adopting appropriate dietetic recommendations for at

least six months, is advised. Breath test reevaluations served as an objective indicator of treatment efficacy, though GIS did not always correlate with a negative BT result.

3.2.2. Group B

Positive lactose malabsorption indicates that the patients are LI (malabsorption + GIS) and all four subgroups will require lactose restriction for symptom control. However, the absence of LNP genotypes indicates that the lactose restriction may not be permanent. In this group of patients, LM is not due to a genetic predisposition that can cause lack of lactase enzyme production and other causes should be considered, such as positive HLA or FM in the context of this study. When all the other test results are negative (B1), LL is recommended for GIS control, followed by patient referral in case there is no GIS improvement. In this research, there were no patients who represented subgroups B1 and B4. When there is also FM (B2 and B3), both lactose and fructose should be restricted. As displayed in Table 3, B2 subgroup, after carbohydrate restriction (LL+LF), resulted in 100% self-reported improvement and LM and FM recovery. If GIS persist or it is not possible to reintroduce a regular diet, patients from B2 subgroup should be referred.

Table 3: Group B treatment efficacy assessment.

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)	LMR (%)
B1	(-)	(+)	(-)	(-)	0	LL	-	-	-	-	-
B2	(-)	(+)	(-)	(+)	1	LL + LF	100%	-	-	100%	100%
B3	(-)	(+)	(+)	(+)	4	LL + LF	0%	GFD + LL + LF	25%	66.7%*	0%
B4	(-)	(+)	(+)	(-)	0	LL	-	GFD + LL	-	-	-

*One patient from subgroup B3 couldn't be reevaluated. LNP: Lactase non-persistence; LM: Lactose Malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: Fructose Malabsorption; T1: First treatment option; T2: Second treatment option; SRI: Self-Reported Improvement; FMR: Fructose Malabsorption Reevaluation with breath test. LM Recovery: Lactose Malabsorption reevaluation with breath test; LL: Low Lactose dietetic recommendations; LF: Low Fructose dietetic recommendations; Healthy: healthy diet recommendations; GFD: Gluten-free diet.

The B3 subgroup, reporting no improvement after carbohydrate restriction and presenting HLA genotype, was prescribed a GFD, resulting in 25% self-reported improvement. 66.7% exhibited FM recovery and LM remained the same. In group B, both carbohydrates should be gradually reintroduced according to the patient's tolerance threshold because there is no genetic predisposition for carbohydrate intolerance.

Since LNP genotype is not present, lactose and/or fructose malabsorption reevaluation is recommended respectively for these subgroups after GIS improvement and following the dietetic treatments for at least six months. One patient in this group and some others in different groups could not be reevaluated due to repeated antibiotic treatments and other diagnoses or personal conditions.

3.2.3. Group C

As there is no genetic predisposition for LNP, and LM is absent in Group C, it was not recommended to restrict lactose from the diet. It is advisable to investigate other potential causes for GIS, such as HLA presence and FM, within this study's framework.

Eight patients presented with negative results for all four tests (C1). Healthy dietetic recommendations were provided to enhance the quality of consumed foods in this subgroup. Two patients were additionally treated for *Giardia intestinalis*, and 87.5% self-reported GIS improvement, as exhibited in Table 4. One of the patients was referred for further assessment.

Table 4: Group C treatment efficacy assessment

Subgroup	LNP	LM	HLA	FM	n	T1	SRI (%)	FMR (%)	T2	SRI (%)	FMR (%)
C1	(-)	(-)	(-)	(-)	8	H	87.5*%	-	-	-	-
C2	(-)	(-)	(-)	(+)	4	LF	25%	50%	-	-	-
C3	(-)	(-)	(+)	(+)	10	LF	20%*	20%*	GFD	50%	50%
C4	(-)	(-)	(+)	(-)	4	GFD	25%	-	-	-	-

*Patients additionally treated for parasites. LNP: Lactase non-persistence; LM: Lactose Malabsorption; HLA: celiac disease risk; FM: Fructose Malabsorption; H: Healthy dietetic recommendations; LF: Low Fructose dietetic recommendations; GFD: Gluten Free Diet; Healthy: Healthy diet recommendations; T1: First treatment option; T2: Second treatment option; SRI: Self-Reported Improvement; FMR: Fructose Malabsorption Reevaluation with breath test.

In cases of FM (C2 and C3), the primary recommended dietary approach was LF. Some instances of malabsorption may result from an over-intake of fructose, hindering complete absorption and causing GIS. In the C2 subgroup, as shown in Table 4, 25% of patients self-reported GIS improvement, and a 50% FM recovery was observed after following LF. In the C3 subgroup, a 20% improvement occurred after fructose restriction, and 20% registered FM recovery. For the patients who didn't show improvement in the C3 subgroup, a GFD was prescribed, leading to 50%

self-reported improvement and 50% FM recovery. If GIS persist, a thorough evaluation of other possible causes of GIS should be conducted, and patients should be referred.

Patients in the C4 subgroup, only characterized by a positive HLA, carbohydrate restriction was unnecessary, as confirmed by the BT, which indicated unaffected absorption. GFD was prescribed, even in the absence of carbohydrate malabsorption. Notably, one patient reported GIS improvement after adopting the GFD. FM revaluation was not considered necessary, given its initial negative status, possibly indicating uncompromised absorption at the time. In patients who showed no GIS improvement after at least 6 months, gluten was gradually reintroduced.

3.3 Symptoms evolution after dietetic treatment

Prior to the nutritional treatment, the most prevalent GIS were abdominal pain and distention, both present in 75% of the patient's population, followed by flatulence (68.2%), borborygmi (43.2%), burping (43.2%), among other symptoms as exhibit in Figure 2.

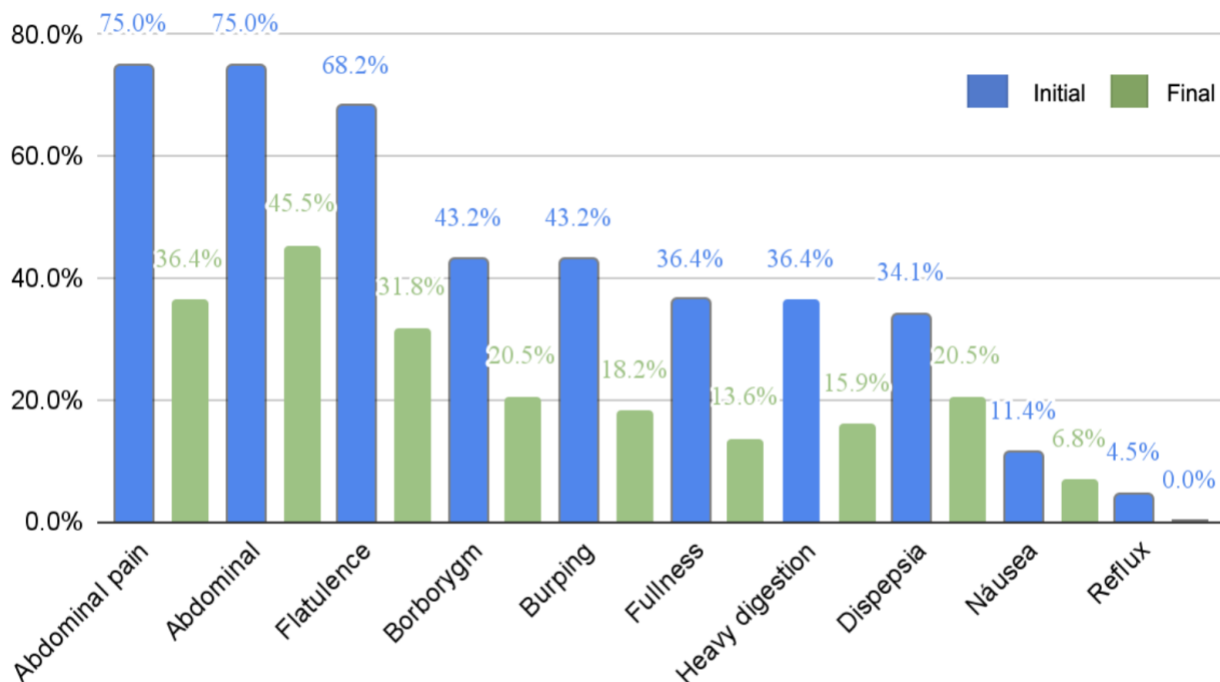


Figure 2: Gastrointestinal symptoms prevalence throughout dietary-nutritional management.

At least six months after following the nutritional intervention, a substantial improvement was observed in the GIS reported on the EVA scale. A significant improvement was noted in all

gastrointestinal symptoms, except for reflux and nausea. Abdominal pain showed the most notable improvement (36.4%), followed by reductions in abdominal distention (45.5%), flatulence (31.8%), borborygmus (20.5%), burping (18.2%), among others.

Regarding extraintestinal symptoms, higher pretreatment prevalence was observed in all of the symptoms: articular pain (25%), itching (25%), fatigue (20.5%) headache (13.6%) weight loss (11.4%) (Figure 3).

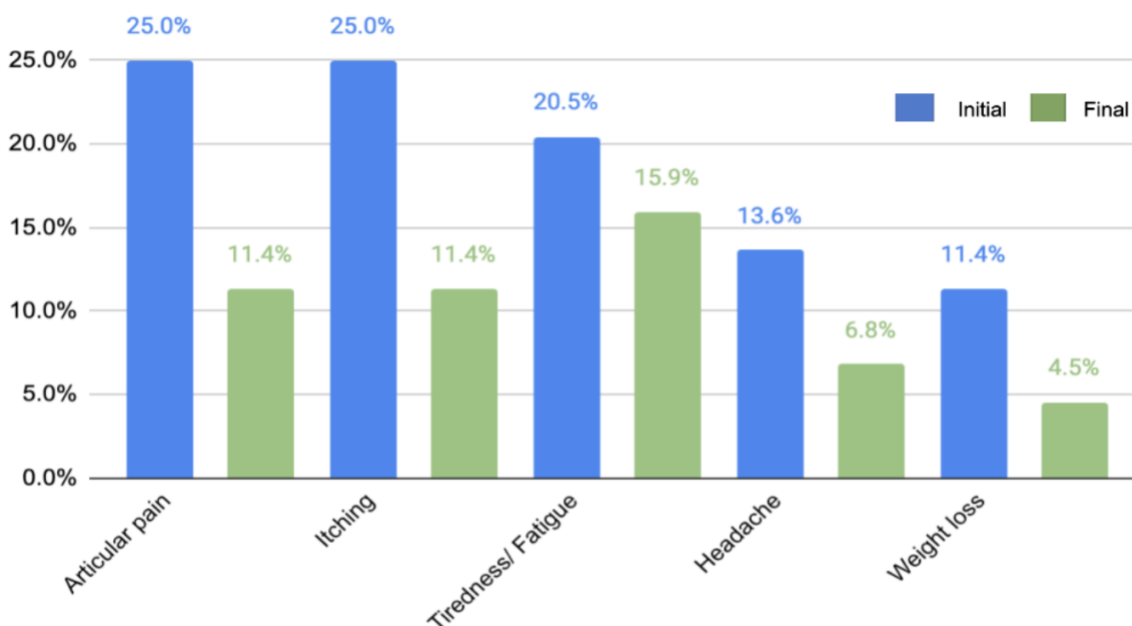


Figure 3: Extraintestinal symptoms prevalence throughout dietary-nutritional management.

Following nutritional treatment, an improvement tendency was observed for all of the extraintestinal symptoms; articular pain (11.4%), itching (11.4%), fatigue (15.9%), headache (6.8%) and weight loss (4.5%). Itching and articular pain showed a significant improvement.

4. Discussion

Growing evidence suggests that diet plays a significant role in functional digestive symptoms, leading to frequent dietary restrictions among patients with chronic gastrointestinal issues (19,27). Additionally, in recent years, the increasing unspecified reactions to food have led people and patients to adopt long-term dietary restrictions (2), often unsupervised (27), without fully improving their condition and jeopardizing their nutritional requirements (5,28,29,30). In some

cases, this leads to a worse quality of life, eating disorders, and dysbiosis (2,27). Combining genetic testing with breath testing aims to improve the efficacy of treatment plans, as the dietary interventions designed will be based on the patient's genetic profile and carbohydrate absorption capacity (1,20,31,32).

Consistent with other studies, specific carbohydrate-restricted dietary treatments for lactose and/or fructose, according to breath test results, yielded positive outcomes (1,29,33). Our results denote a significant improvement in most gastrointestinal symptoms, consistent with similar studies, after adopting carbohydrate-restricted diets (5,28,34). In our study, 58% of patients in Group A showed improvement with LL and 25% of patients exhibited FM reversal within at least 6 months. Additionally, one patient from the B2 subgroup presented the same results. In agreement with other authors, exclusion diets were prescribed for the briefest duration necessary to alleviate symptoms, followed by a gradual reintroduction of foods to determine individual tolerance thresholds (22,35). This approach enhances dietary diversity, ensures nutritional sufficiency, and mitigates disturbances to the gastrointestinal microbiota (22).

For patients presenting carbohydrate malabsorption and/or GIS with genetic markers indicating celiac disease risk, we recommend considering GFD trials as a secondary alternative treatment option. This recommendation applies particularly to those who continue to experience symptoms despite carbohydrate restriction and the treatment of other possible primary causes of malabsorption, such as parasitosis and SIBO (1,2). GFD was prescribed to twenty patients aiming to alleviate symptoms. It has been suggested that HLA-DQ2/8-positive patients tend to exhibit a better response to GFD compared to those who do not carry this haplotype (36,37,38), which aligns with the findings observed in the patients of the present study. Nine out of twenty (45%) HLA-DQ2/8-positive patients, corresponding to subgroups A4, B4, C3, and C4, underwent a GFD and self-reported improvement. Among these patients, eight out of nine who were reevaluated for FM showed remission.

Reducing dietary restrictions, in this case solely to gluten and in most cases enabling the restoration of fructose absorption, significantly enhances patients' well-being and quality of life, thereby promoting treatment adherence (1,30). There were no patients previously diagnosed with CD in the present study; however, it is important to consider that nowadays it is more common for CD to manifest with nonspecific digestive symptoms or through extraintestinal manifestations (14,39).

Also, some authors mention that the classic presentation of malnutrition and chronic diarrhea of CD is becoming increasingly rare, especially in adults (14). Additionally, despite some patients not being diagnosed with celiac disease or other GRD, our results, in agreement with other authors, exhibit that positive HLA-DQ2/8 patients may still benefit from maintaining a gluten-free diet (36,37,38).

Another strategy in our study was to implement short initial periods of dietary restrictions, including both carbohydrate and gluten restriction. This approach helped improve treatment adherence and motivated patients to continue, especially for those who experienced symptom improvement in their gastrointestinal issues (GIS). This was particularly beneficial for the GFD, which can be perceived as more challenging due to the strict gluten avoidance required (5,17,22,29). Some authors explain that patients who present milder symptoms when consuming gluten may not see immediate advantages from adopting GFD, leading to lower adherence rates as they perceive gluten consumption as less detrimental (16). Our recommendation was to adopt the GFD initially for 2-6 weeks, and if GIS improved, to continue with the recommendations for at least six months. According to some authors, clinical progression after initiation of a GFD is rapid, and SGI, such as abdominal pain and bloating, improve within a few days and resolve completely within six months in more than 50% of patients (40). Other authors suggest that clinical remission of CD may be observed within the first month and histological recovery typically starting from 2 years in most patients (14). For those patients who didn't improve despite adopting carbohydrate-restricted diets or GFD, other causes should be assessed.

In conclusion, designing dietary interventions based on primary and secondary causes for carbohydrate intolerance can avoid unnecessary food restrictions; improving patients' quality of life and treatment effectiveness through tailored dietary interventions. The proposed dietary treatment is tailored based on conducted tests, prioritizing patients' quality of life and aiming to minimize the impact of dietary recommendations on individuals' lifestyles and eating habits to enhance adherence and achieve better long-term outcomes.

References

1. Alkalay M. J. (2021). Nutrition in Patients with Lactose Malabsorption, Celiac Disease, and Related Disorders. *Nutrients*, 14(1), 2.
<https://doi.org/10.3390/nu14010002>
2. Zingone, F., Bertin, L., Maniero, D., Palo, M., Lorenzon, G., Barberio, B., Ciacchi, C., & Savarino, E. V. (2023). Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients*, 15(23), 4969.
<https://doi.org/10.3390/nu15234969>
3. Montoro-Huguet, M. A., Belloc, B., & Domínguez-Cajal, M. (2021). Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*, 13(4), 1254.
<https://doi.org/10.3390/nu13041254>
4. Trelis, M., Taroncher-Ferrer, S., Gozalbo, M., Ortiz, V., Soriano, J. M., Osuna, A., & Merino-Torres, J. F. (2019). Giardia intestinalis and Fructose Malabsorption: A Frequent Association. *Nutrients*, 11(12), 2973.
<https://doi.org/10.3390/nu11122973>
5. Fedewa, A., & Rao, S. S. (2014). Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Current gastroenterology reports*, 16(1), 370.
<https://doi.org/10.1007/s11894-013-0370-0>
6. Aguilar, A., & Serra, J. (2020). Cuando hay que estudiar un paciente con sospecha de intolerancia alimentaria [When a patient with suspected food intolerance has to be studied]. *Atencion primaria*, 52(3), 140–141.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.02.002>
7. Ratajczak, A. E., Rychter, A. M., Zawada, A., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2021). Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 82, 111043.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111043>
8. Benardout, M., Le Gresley, A., ElShaer, A., & Wren, S. P. (2022). Fructose malabsorption: causes, diagnosis and treatment. *The British journal of nutrition*, 127(4), 481–489.
<https://doi.org/10.1017/S0007114521001215>

9. Amieva-Balmori, M., Coss-Adame, E., Rao, N. S., Dávalos-Pantoja, B. M., & Rao, S. S. C. (2020). Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance. *Digestive diseases and sciences*, 65(5), 1405–1413.
<https://doi.org/10.1007/s10620-019-05889-9>
10. Merino, B., Fernández-Díaz, C. M., Cózar-Castellano, I., & Perdomo, G. (2019). Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients*, 12(1), 94.
<https://doi.org/10.3390/nu12010094>
11. Kucek, L. K., Veenstra, L. D., Amnuaycheewa, P., & Sorrells, M. E. (2015). A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 14(3), 285–302.
<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12129>
12. Bobrus-Chociey, A., Pollak, A., Kopiczko, N., Flisiak-Jackiewicz, M., Płoski, R., & Lebensztejn, D. M. (2021). Celiac Disease in Conjunction with Hereditary Fructose Intolerance as a Rare Cause of Liver Steatosis with Mild Hypertransaminasemia-A Case Report. *Pediatric reports*, 13(4), 589–593.
<https://doi.org/10.3390/pediatric13040070>
13. Singh, S. K., & Sarma, M. S. (2022). Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World journal of clinical pediatrics*, 11(4), 321–329.
<https://doi.org/10.5409/wjcp.v11.i4.321>
14. Sierra, M., Hernanz, N., Gala, I. & Alonso, L. (2020). Enfermedad celíaca. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(1), 9-15.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2020.01.002>
15. Pinto-Sanchez, M. I., Blom, J. J., Gibson, P. R., & Armstrong, D. (2024). Nutrition Assessment and Management in Celiac Disease. *Gastroenterology*, S0016-5085(24)00361-5. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.049>
16. Dimidi, E., Kabir, B., Singh, J., Ageridou, A., Foster, C., Ciclitira, P., Dubois, P., & Whelan, K. (2021). Predictors of adherence to a gluten-free diet in celiac disease: Do knowledge, attitudes, experiences, symptoms, and quality of life play a role?. *Nutrition*, 90, 111249.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111249>

17. Theodoridis, X., Grammatikopoulou, M. G., Petalidou, A., Patelida, M., Gkiouras, K., Klonizakis, M., Pittas, S., & Bogdanos, D. P. (2019). Dietary management of celiac disease: Revisiting the guidelines. *Nutrition*, 66, 70–77.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.008>
18. Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, A., Bałabuszek, K., & Nieradko-Iwanicka, B. (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*, 55(6), 222.
<https://doi.org/10.3390/medicina55060222>
19. Schnabel, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Touvier, M., Srouf, B., Hercberg, S., Buscail, C., & Julia, C. (2019). Association Between Ultraprocessed Food Consumption and Risk of Mortality Among Middle-aged Adults in France. *JAMA internal medicine*, 179(4), 490–498.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7289>
20. Gargano, D., Appanna, R., Santonicola, A., De Bartolomeis, F., Stellato, C., Cianferoni, A., Casolaro, V., & Iovino, P. (2021). Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*, 13(5), 1638.
<https://doi.org/10.3390/nu13051638>
21. Rybicka, Iga. (2023). Comparison of elimination diets: Minerals in gluten-free, dairy-free, egg-free and low-protein breads. *Journal of Food Composition and Analysis*, 118, 105204.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105204>
22. Lomer M. C. (2015). Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(3), 262–275.
<https://doi.org/10.1111/apt.13041>
23. Catanzaro, R., Sciuto, M., & Marotta, F. (2021). Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition research*, 89, 23–34.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>
24. Catassi, C., Elli, L., Bonaz, B., Bouma, G., Carroccio, A., Castillejo, G., Cellier, C., Cristofori, F., de Magistris, L., Dolinsek, J., Dieterich, W., Francavilla, R., Hadjivassiliou, M., Holtmeier, W., Körner, U., Leffler, D. A., Lundin, K. E., Mazzarella, G., Mulder, C. J., Pellegrini, N., ... Fasano, A. (2015). Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*, 7(6), 4966–4977.
<https://doi.org/10.3390/nu7064966>

25. Fleming, A. (2018). *Go Dairy Free: The Ultimate Guide and Cookbook for Milk Allergies, Lactose Intolerance, and Casein-free Living*. BenBella Books.
26. Drugs for parasitic infections. (2004). *The Medical letter on drugs and therapeutics*, 40(1017), 1–12.
http://www.columbia.edu/cu/e3bgrads/Images/meds_parasitic_diseases.pdf
27. Van Lanen, A. S., de Bree, A., & Greyling, A. (2021). Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nutrition*, 60(6), 3505–3522.
<https://doi.org/10.1007/s00394-020-02473-0>
28. Martínez Vázquez, S. E., Nogueira de Rojas, J. R., Remes Troche, J. M., Coss Adame, E., Rivas Ruíz, R., & Uscanga Domínguez, L. F. (2020). The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. *Revista de gastroenterología de Mexico (English)*, 85(3), 321–331.
<https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2020.03.002>
29. Szilagyi, A., & Ishayek, N. (2018). Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*, 10(12), 1994.
<https://doi.org/10.3390/nu10121994>
30. J. Barrett, P. Gibson. *Food and Nutrient Intolerances* (2014). Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier.
<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/nutritional-intolerance>
31. Misselwitz, B., Pohl, D., Frühauf, H., Fried, M., Vavricka, S. R., & Fox, M. (2013). Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European gastroenterology journal*, 1(3), 151–159.
<https://doi.org/10.1177/2050640613484463>
32. Forsgård R. A. (2019). Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *The American journal of clinical nutrition*, 110(2), 273–279.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>
33. Melchior, C., Desprez, C., Houivet, E., Debeir, L. A., Bril, L., Maccarone, M., Grout, E., Ducrotté, P., Gourcerol, G., & Leroi, A. M. (2020). Is abnormal 25 g fructose breath test a predictor of symptomatic response to a low fructose diet in irritable bowel syndrome?. *Clinical*

nutrition (Edinburgh, Scotland), 39(4), 1155–1160.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.031>

34. Grez, C., Vega, A. & Araya, M. (2019). Consumo de mono, di, oligo sacáridos y polioles fermentables (FODMAPs), una nueva fuente de sintomatología gastrointestinal. *Revista médica de Chile*, 147(9), 1167-1175.
<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000901167>.
35. Knibb, R.C. (2019). Why do people mis-diagnose themselves with food hypersensitivity? An exploration of the role of biopsychosocial factors. *European Medical Journal*, 4 (1), 30-37.
<https://doi.org/10.33590/emj/10313340>.
36. Aziz, I., Trott, N., Briggs, R., North, J. R., Hadjivassiliou, M., & Sanders, D. S. (2016). Efficacy of a Gluten-Free Diet in Subjects With Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea Unaware of Their HLA-DQ2/8 Genotype. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(5), 696–703.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.031>
37. Makharia, A., Catassi, C., & Makharia, G. K. (2015). The Overlap between Irritable Bowel Syndrome and Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Clinical Dilemma. *Nutrients*, 7(12), 10417–10426.
<https://doi.org/10.3390/nu7125541>
38. Cenni, S., Sesenna, V., Boiardi, G., Casertano, M., Russo, G., Reginelli, A., Esposito, S., & Strisciuglio, C. (2023). The Role of Gluten in Gastrointestinal Disorders: A Review. *Nutrients*, 15(7), 1615.
<https://doi.org/10.3390/nu15071615>
39. Schieppatti, A., Maimaris, S., Lusetti, F., Scalvini, D., Minerba, P., Cincotta, M., Fazzino, E., & Biagi, F. (2023). High Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Celiac Patients with Persistent Symptoms on a Gluten-Free Diet: A 20-Year Follow-Up Study. *Digestive diseases and sciences*, 68(8), 3374–3382.
<https://doi.org/10.1007/s10620-022-07727-x>
40. Moscoso J, Felipe, & Quera P, Rodrigo. (2016). Enfermedad celíaca. Revisión. *Revista médica de Chile*, 144(2), 211-221.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010>.

Material Suplementario

Artículo de investigación: Impact of dietary tailored interventions on suspected carbohydrate intolerance patients based on genetic testing.

Gluten Free

Dietetic Recommendations

- Follow these recommendations strictly for **2 - 4 weeks** (as if you presented an allergy).
 - Improvement is usually noticed from the second week of a strictly gluten-free diet. If there is improvement, maintain the diet; if there is no change, contact your nutritionist before gradually reintroducing gluten.
- Gluten is a protein found in wheat, barley, rye, and triticale. Therefore, all foods that do not contain these products or have traces of them can be consumed.
- **Completely eliminate the consumption of:** Wheat, Oats, Barley, and Rye.
 - These foods and their derivatives contain gluten: bread, cookies, pasta, pastries...
 - Oats may be consumed as long as they are certified gluten-free.
- **Naturally gluten-FREE alternatives that can be consumed** include:
 - Rice, corn, potato, sweet potato, quinoa, legumes (lentils, chickpeas, beans, etc.), rice or corn cakes (read labels carefully), gluten-free bread, corn pasta, corn or legume tortillas (lentils, beans, peas, chickpeas, soybeans, etc.).
- When consuming processed products, check the **INGREDIENTS list**, and if it contains any of the gluten containing cereals or added gluten, avoid consuming them.
 - If foods are packaged, make sure they have the gluten-free label.
- **Other foods** you can eat because they **naturally do not contain gluten** include:
 - Any that are not wheat, barley, rye, triticale or its derivatives.
 - **Fruits and vegetables:** they do not contain gluten, but if you are also following a low-fructose diet, pay attention to consuming those with medium or high fructose content.
 - **Proteins:** fish, seafood, meat (avoid processed cold cuts as they may contain gluten-containing flours), eggs, legumes, and dairy.
 - It's better to consume them in their raw form and avoid processed ones as they may contain gluten (read labels).
 - **Healthy fats:** olives, almonds, peanuts, hazelnuts, walnuts, cashews, avocado, sunflower seeds, pumpkin seeds, etc.

Low Fructose

Dietetic Recommendations

Fructose is mainly found in fruits, vegetables, sugary soft drinks, sweets, diet products, and as a sweetener. It is also part of sucrose or table sugar.

To improve fructose tolerance

- For 2-4 weeks, include only very low or low fructose content foods, and avoid foods with medium, high, or very high fructose content.
- During weeks 4-6, test your tolerance by also consuming foods with medium fructose content.
- Eat a small portion of foods with fructose at a time, meaning only one serving at breakfast, one serving at lunch or dinner, etc.

General Recommendations

- Reduce or avoid the consumption of processed foods (everything that comes in a jar, can, or any type of packaging), as many additives can intensify symptoms.
 - **Examples:** processed meats (ham), fried tomatoes, pastries, cookies, chocolates, sweeteners, soft drinks, and other sugary beverages, etc.
- If you decide to consume processed foods, carefully read the **list of INGREDIENTS** on the product label and avoid those that contain fructose or any of the following additives:
 - E420 → Sorbitol (especially worsens symptoms)
 - E421 → Mannitol
 - E473 and E474 → Sugar esters
 - E491 and E495 → Sorbitan esters
 - E953 → Isomalt
- Avoid natural and processed juices: they can contain high concentrations of fructose.
- Avoid the consumption of sweeteners and “sugar-free” foods, especially those containing sorbitol (E420).

Fructose Content Guide

Very Low (1g)	Low (1-3g)	Medium (3-5g)	High (5-10g)	Very High (>10g)
Fruits Avocado, lime, coconut, tiger nut, apricot, papaya. Vegetables Artichoke, chard, garlic, eggplant, watercress, mushroom, endive, spinach, lettuce, cucumber, radish, beet, mushrooms. Parsley Nuts Almond, hazelnut, pine nut, peanut Cereals and Tubers Wheat, rye, barley, corn, rice, potato, sweet potato, bread Legumes Chickpeas, peas, broad beans, lentils Margarine Dairy Milk, cheese, cottage cheese, custard Proteins Eggs, meats, and fish	Fruits Plum Red currant Mandarin Orange Peach Melon Nectarine Grapefruit Pineapple Watermelon Nuts Pistachios Vegetables Celery, broccoli, pumpkin, onions, cabbage, cauliflower, asparagus, leek, tomato, carrot, zucchini, green pepper.	Fruits Blueberries Strawberry Raspberry Pomegranate Guava Currant Mango Kiwi Dried peach Quince Blackberries Banana Natural juices Pineapple juice Orange juice <i>*Without sweetener</i>	Fruits Persimmons Cherries Cherimoya Apple Pear Natural juices	Fruits Dried figs Dates Grapes Raisins Prunes Sweets Chocolate Quince jelly Fruit in syrup Royal jelly Jams Honey Nougat Sugary cereals or cereals with honey Beverages Soft drinks Processed juices Sugary or sweetened drinks (light products) Alcohol

Low Lactose

Dietetic Recommendations

Gradual introduction of foods containing lactose to improve tolerance:

1. Lactose-free cow's milk or cheese: 30–60 grams or ml per day for 2–3 weeks.
2. 30 grams of cheese = width of two fingers (index and middle fingers).
3. After 2–3 weeks, gradually increase the amount until reaching 250 ml per day.
 - Example: 125 ml at breakfast + 125 ml at lunch or snack.

Dairy products with less lactose:

- Aged cheeses have less lactose (and more fat) than fresh cheeses: blue, Emmental, Gruyere, cottage cheese, Gouda, feta, Cheddar, Manchego, Edam.
- Skimmed or semi-skimmed milk has more lactose than whole milk.
- After 2 to 4 weeks, you can test tolerance to natural yogurt (without sugar or sweetener) in small amounts: 2–3 tablespoons per day initially.

If symptoms persist or worsen → Further reduce the amount of food consumed.

General Recommendations

- Consume foods with lactose together with other foods, never on an empty stomach.
- Avoid consuming processed products (they can worsen symptoms).
 - If you consume them, check that they do not contain lactose or derivatives in the **list of INGREDIENTS** on the label.
- Prefer whole dairy products over semi-skimmed or skimmed (they are better tolerated).
- Consume dairy products together with other foods like bread, rice, fruits, and vegetables.
- Regularly consume small doses of dairy products to reduce symptoms (30-125g or ml).
- If only small amounts of milk are tolerated, choose products enriched with calcium and vitamin D (they are more nutritious).
- Test tolerance with small amounts of natural yogurt and artisanal aged cheeses; industrialized products tend to cause more discomfort.

Foods and other products that contain lactose:

- **Other forms of lactose in processed foods:**
 - Lactose, whey, whey protein concentrate, milk solids, modified milk ingredients, sour cream, etc.
- **May contain lactose:** processed meats (sausages, pâtés), margarines, breakfast cereals, dried fruits, processed foods (cookies, bread, sweets, cakes, soups, purees), ready-made meals, pizzas, lasagnas, salad dressings, meal replacements (bars, packets), protein supplements, etc.
- **Medications:** check the list of ingredients and consult your doctor.
- Read the **list of INGREDIENTS** and avoid products that contain lactose in any form.

CAPÍTULO IV:

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Discusión

Los TGIC y las RAA se han convertido en problemas de salud cada vez más frecuentes, afectando tanto la calidad de vida de los pacientes como la eficacia del manejo clínico (1, 2, 4). Esta investigación aborda estas problemáticas desde una perspectiva multidisciplinaria, integrando pruebas diagnósticas tradicionales, análisis genéticos y una intervención dietética personalizada, con el objetivo de optimizar el tratamiento y evitar restricciones alimentarias innecesarias para así mejorar la calidad de vida los pacientes y favorecer la adherencia al tratamiento.

El enfoque algorítmico propuesto en esta tesis representa una innovación significativa en el diagnóstico y tratamiento de los TGIC. A diferencia de las aproximaciones convencionales, que podrían centrarse principalmente en los síntomas o en los resultados de las pruebas de aire espirado, el algoritmo incorpora la evaluación de causas secundarias; como el SIBO o presencia de parásitos intestinales, antes de diagnosticar una intolerancia primaria (5, 34). Cabe recalcar que no se sugiere que la prueba de SIBO sea el punto de partida para todos los pacientes de gastroenterología, sino que se considere en pacientes con sospecha de intolerancia a carbohidratos cuyo perfil y sintomatología lo requieran. Adicionalmente, este enfoque permite reducir el riesgo de prescribir dietas restrictivas de manera innecesaria y/o permanente, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y optimizando el tiempo de tratamiento (20, 44, 58, 81).

Por otro lado, la combinación de las pruebas de aire espirado con pruebas genéticas, ha demostrado ser particularmente eficaz en el contexto de esta investigación. En el caso de la IL, la identificación de la condición LNP mediante el análisis genético no solo permite distinguir entre una malabsorción primaria y una secundaria, sino que también facilita un tratamiento dietético más específico y sostenible a lo largo del tiempo (6, 3). La evidencia recogida en esta tesis, en línea con otros estudios, muestra que aproximadamente el 75% de la población mundial presenta algún grado de malabsorción de lactosa después de los 30 años, pero esta condición no siempre implica intolerancia clínica (23, 44,). Este hallazgo subraya la importancia de personalizar el manejo dietético, evitando restricciones absolutas y promoviendo la reintroducción progresiva de la lactosa cuando sea posible (3).

Del mismo modo, el diagnóstico y manejo de la MF se benefician del uso combinado de las pruebas de aliento y el estudio genético, teniendo en cuenta que va más allá de la presencia del

gen ALDOB, asociado con la Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) (50, 51, 52). Al tratarse de una condición rara que generalmente se manifiesta en las primeras etapas de la vida, el análisis genético permite descartar esta patología y centrarse en otras posibles causas secundarias de la malabsorción de fructosa, como el SIBO, la infección parasitaria o la alteración de la mucosa intestinal por otras causas como la EC, por ejemplo. Por ello, uno de los aspectos más relevantes de este enfoque es que, en los casos donde la causa subyacente de la IF no es evidente, el estudio del haplotipo HLA-DQ2/DQ8 ofrece información valiosa, no solo para descartar la EC, sino también para identificar pacientes que podrían beneficiarse de una DSG incluso en ausencia de un diagnóstico formal de EC (18, 21, 40).

Es así, que la implementación de este enfoque diagnóstico algorítmico y la combinación de pruebas ha permitido observar resultados clínicamente significativos. En el presente estudio, un alto porcentaje de los pacientes mostró mejoría en los SGI tras adoptar dietas restringidas en carbohidratos específicos (lactosa, fructosa) durante el tiempo necesario para aliviar los síntomas, seguido de una reintroducción controlada (6, 74). Este protocolo ha demostrado ser eficaz para mejorar la diversidad dietética y evitar las consecuencias negativas de las dietas altamente restrictivas a largo plazo, como el riesgo de desnutrición, disbiosis y deterioro de la calidad de vida (21, 109).

Los resultados también respaldan la utilidad de la DSG en cierto perfil de pacientes con SGI persistentes cuyo origen no se ha podido atribuir a causas secundarias. En particular, los pacientes portadores del haplotipo HLA-DQ2/DQ8, que no mejoran tras el tratamiento con restricción de carbohidratos y cuyo perfil indica la necesidad de centrarse como causa primaria en el riesgo de EC, experimentaron una notable reducción de los síntomas tras la adopción de una DSG. Este hallazgo, coherente con investigaciones previas, sugiere que incluso en ausencia de EC, la hipersensibilidad al gluten de otro origen podría desempeñar un papel relevante en el cuadro clínico de estos pacientes (18, 63, 64, 73).

Es importante destacar que la estrategia de implementar períodos iniciales breves de restricciones dietéticas, seguidos de una reintroducción gradual con base en el perfil genético de los pacientes y su capacidad de absorción de carbohidratos, ha resultado clave para mejorar la adherencia al tratamiento y la satisfacción del paciente (74, 82). Esta metodología no solo facilita el diagnóstico diferencial entre las IA de origen primario o secundario, sino que también permite

identificar los umbrales de tolerancia individual, promoviendo una dieta más variada y menos restrictiva a largo plazo (3, 26).

En conjunto, los resultados de esta investigación respaldan la hipótesis de que un enfoque diagnóstico sistemático, que integre pruebas de aire espirado, análisis genéticos y una evaluación clínica exhaustiva, podría resultar beneficioso en comparación con estrategias basadas únicamente en los síntomas o en pruebas aisladas. Este modelo de atención, al evitar restricciones innecesarias y optimizar el tratamiento dietético, contribuye significativamente a mejorar la calidad de vida de los pacientes con TGIC y ofrece la oportunidad de transformar un cuadro crónico en una condición con un tratamiento dirigido y efectivo (74, 81).

Finalmente, la integración de herramientas diagnósticas combinadas y un enfoque personalizado no solo tiene implicaciones clínicas directas, sino que también representa un avance importante en el campo del manejo dietético-nutricional de las IA. Al proporcionar una base científica sólida para la adopción de enfoques diagnósticos y terapéuticos más efectivos, esta tesis sienta un precedente relevante para futuras investigaciones y para la práctica clínica, promoviendo una atención médica más precisa, eficiente y centrada en el paciente que además podría reducir el tiempo y el costo de tratamientos, tanto para los pacientes como para los sistemas de salud (18, 19, 63).

4.2. Conclusiones

1. El uso de un enfoque algorítmico, ordenado y secuencial permite mejorar el proceso diagnóstico de los TFGI, facilitando la identificación de causas primarias y secundarias. La combinación de distintas pruebas contribuye a la identificación más precisa de posibles etiologías y permite clasificar a los pacientes en grupos terapéuticos específicos, lo que resulta fundamental para la prescripción de un tratamiento nutricional personalizado y adecuado a sus necesidades.
2. Diseñar intervenciones dietéticas basadas en perfil genético y capacidad de absorción de los pacientes gracias a la combinación de pruebas genéticas con pruebas de aliento, contribuye a reducir los tiempos de diagnóstico, a diseñar un tratamiento adecuado, a evitar

restricciones alimentarias innecesarias, a mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo y a optimizar los recursos sanitarios.

3. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de estas patologías alimentarias, no solo podría mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes, sino que permite transformar un cuadro crónico en una condición con un tratamiento dirigido y efectivo.
4. Las pruebas genéticas son una herramienta clave para optimizar el manejo dietético inicial, evitando restricciones innecesarias y reduciendo los tiempos de recuperación. Su incorporación rutinaria a la práctica clínica, a un costo asequible, no solo mejoraría la personalización de los tratamientos, sino que también permitiría identificar nuevas asociaciones genéticas con fenotipos intermedios, estableciendo perfiles con distinta sintomatología y respuesta a los tratamientos.
5. Los resultados evidencian que un tratamiento basado en un diagnóstico certero contribuye a un mejor control de los síntomas y permite ajustar de manera más eficiente las pautas terapéuticas. Esto no solo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que también minimiza el riesgo de deficiencias nutricionales y otras complicaciones derivadas, asegurando un abordaje clínico más efectivo y sostenible a largo plazo.
6. El estilo de vida y patrones de alimentación actuales tienen una enorme influencia en el desarrollo y aumento de la prevalencia de las RAA, especialmente el consumo de UPF y el uso de ingredientes como el gluten, fructosa o lactosa como aditivos y componentes de estos productos que se consumen cada vez en mayor cantidad y con mayor frecuencia. La educación alimentaria y medidas de salud pública para la población general son indispensables para la prevención de estas patologías.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Araya M, Bascuñán KA, Alarcón-Sajarópulos D, Cabrera-Chávez F, Oyarzún A, Fernández A, et al. Living with gluten and other food intolerances: Self-reported diagnoses and management. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061892>
2. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease. *Nutrients* [Internet]. 2019;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010094>.
3. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, et al. Food allergy and intolerance: A narrative review on nutritional concerns. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(5):1638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051638>.
4. Ghafoor A, Karunaratne T, Rao SSC. Bacterial overgrowth and lactose intolerance: how to best assess. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2022;25(5):334–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000861>.
5. Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, Rao NS, Dávalos-Pantoja BM, Rao SSC. Diagnostic utility of carbohydrate breath tests for SIBO, fructose, and lactose intolerance. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020;65(5):1405–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05889-9>.
6. Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, Coss Adame E, Rivas Ruíz R, Uscanga Domínguez LF. Importancia de la intolerancia a la lactosa en individuos con síntomas gastrointestinales. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)* [Internet]. 2020;85(3):321–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2020.03.002>
7. Ozaki RKF, Speridião P da GL, Soares ACF, Morais MB de. Intestinal fructose malabsorption is associated with increased lactulose fermentation in the intestinal lumen. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018;94(6):609–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.08.006>
8. Langshaw AH, Rosen JM, Pensabene L, Borrelli O, Salvatore S, Thapar N, et al. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)* [Internet]. 2018;83(3):268–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.002>

9. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(1):99-114.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
10. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2008;20 Suppl 1(s1):121–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x>.
11. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med* [Internet]. 2021;21(1):44–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980>
12. Talley NJ. What causes functional gastrointestinal disorders? A proposed disease model. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115(1):41–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.00000000000000485>.
13. Jansson-Knodell CL, White M, Lockett C, Xu H, Rubio-Tapia A, Shin A. Self-reported gluten intolerance is prevalent, but not all gluten-containing foods are equal. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023;68(4):1364–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07800-5>.
14. Lomer MCE. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015;41(3):262–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13041>.
15. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10263):1664–74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2).
16. Muthukumar J, Selvasekaran P, Lokanadham M, Chidambaram R. Food and food products associated with food allergy and food intolerance - An overview. *Food Res Int* [Internet]. 2020;138(Pt B):109780. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109780>.
17. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(7):1684. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11071684>.

18. Pasta A, Formisano E, Calabrese F, Plaz Torres MC, Bodini G, Marabotto E, et al. Food intolerances, food allergies and IBS: Lights and shadows. *Nutrients* [Internet]. 2024;16(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16020265>.
19. De Petrillo A, Hughes LD, McGuinness S, Roberts D, Godfrey E. A systematic review of psychological, clinical and psychosocial correlates of perceived food intolerance. *J Psychosom Res* [Internet]. 2021;141(110344):110344. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110344>.
20. Aguilar A, Serra J. When a patient with suspected food intolerance has to be studied. *Aten Primaria* [Internet]. 2020;52(3):140–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.02.002>.
21. Mousavi Khaneghah A, Mostashari P. Decoding food reactions: a detailed exploration of food allergies vs. intolerances and sensitivities. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2024;1–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2024.2349740>.
22. Alruwaili NW, Alshdayed F. Fructose metabolism and its effect on glucose-galactose malabsorption patients: A literature review. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2023;13(2):294. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13020294>.
23. Zingone F, Bertin L, Maniero D, Palo M, Lorenzon G, Barberio B, et al. Myths and facts about food intolerance: A narrative review. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(23). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15234969>.
24. Khani N, Bonyadi M, Soleimani RA, Raziabad RH, Ahmadi M, Homayouni-Rad A. Postbiotics: As a Promising Tools in the Treatment of Celiac Disease. *Probiotics Antimicrob Proteins*. [Internet]. 2024 Dec 14. doi: 10.1007/s12602-024-10416-y. Epub ahead of print. PMID: 39673575.
25. Messina M, Venter C. Recent Surveys on Food Allergy Prevalence. *Nutrition Today* [Internet]. enero de 2020; 55(1):22–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/NT.0000000000000389>.
26. Figueroa-Gómez X, Oliveras-López MJ, Rodríguez Silva JM, Poyanco M, López H, Araya M. Experiences and perceptions of people with celiac disease, food allergies and food intolerance when dining out. *Front Nutr* [Internet]. 2024;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2024.1321360>.

27. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2021;32(4):647–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13443>.
28. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2022;15(9):100687. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100687>.
29. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019;2(1):e185630. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5630>.
30. Hon E, Gupta SK. Gastrointestinal food allergies and intolerances. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2021;50(1):41–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2020.10.006>.
31. van Lanen A-S, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* [Internet]. 2021;60(6):3505–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02473-0>.
32. van der Heide F. Acquired causes of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016;30(2):213–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.03.001>.
33. Lin HC, Batiuk E, Hunter AK. Assessment of dietary interventions including low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet as management for fructose intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2024;78(3):548–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jpn3.12113>.
34. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Domínguez-Cajal M. Small and large intestine (I): Malabsorption of nutrients. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041254>.
35. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2013;1(3):151–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640613484463>.
36. Baranguán Castro ML, Ros Arnal I, García Romero R, Rodríguez Martínez G, Ubalde Sainz E. Implantación de la dieta baja en FODMAP para el dolor abdominal funcional. *An*

- Pediatr (Barc) [Internet]. 2019;90(3):180–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403318301358>.
37. Alkalay MJ. Nutrition in patients with lactose malabsorption, celiac disease, and related disorders. *Nutrients* [Internet]. 2021;14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14010002>.
 38. Rybicka I. Comparison of elimination diets: Minerals in gluten-free, dairy-free, egg-free and low-protein breads. *J Food Compos Anal* [Internet]. 2023;118(105204):105204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105204>.
 39. Zhang X, Grosfeld A, Williams E, Vasiliauskas D, Barretto S, Smith L, et al. Fructose malabsorption induces cholecystokinin expression in the ileum and cecum by changing microbiota composition and metabolism. *FASEB J* [Internet]. 2019;33(6):7126–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201801526RR>.
 40. Benardout M, Le Gresley A, ElShaer A, Wren SP. Fructose malabsorption: causes, diagnosis and treatment. *Br J Nutr* [Internet]. 2021;127(4):481–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114521001215>.
 41. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res* [Internet]. 2021;89:23–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>.
 42. Zahra Tariq, Muhammad Imran Qadeer, Iram Anjum, Sumaira Anjum, Murtaza Hasan. Nondiagnostic advancements in revolutionizing lactose intolerance: A minireview for health sciences, *Hybrid Advances*, Volume 6, 2024, 100264, ISSN 2773-207X, <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100264>.
 43. Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Lactose intolerance in patients with inflammatory bowel diseases and dietary management in prevention of osteoporosis. *Nutrition* [Internet]. 2020;82:111043. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111043>.
 44. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2019;110(2):273–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.

45. De Céspedes Montealegre C. Intolerancia a la lactosa. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2020 [citado el 1 de noviembre de 2024];62(2):54–6. Disponible en: https://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1061.
46. Schnabel L, Buscail C, Sabate J-M, Bouchoucha M, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: Results from the French NutriNet-Santé cohort. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(8):1217–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0137-1>.
47. Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A grounded guide to gluten: How modern genotypes and processing impact wheat sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2015;14(3):285–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12129>.
48. Lubawy M, Formanowicz D. High-fructose diet-induced hyperuricemia accompanying metabolic syndrome-mechanisms and dietary therapy proposals. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023;20(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20043596>.
49. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007;25(4):349–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03186.x>.
50. Janssen LEF, Cassiman D, Brouwers MCGJ. Quality of life of adult patients with hereditary fructose intolerance. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2023;140(3):107701. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107701>.
51. Úbeda F, Santander S, Luesma MJ. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of hereditary fructose intolerance. *Diseases* [Internet]. 2024;12(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diseases12030044>.
52. Bobrus-Chociej A, Pollak A, Kopiczko N, Flisiak-Jackiewicz M, Płoski R, Lebensztejn DM. Celiac disease in conjunction with hereditary fructose intolerance as a rare cause of liver steatosis with mild hypertransaminasemia-A case report. *Pediatr Rep* [Internet]. 2021;13(4):589–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pediatric13040070>.
53. Singh SK, Sarma MS. Hereditary fructose intolerance: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr* [Internet]. 2022;11(4):321–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v11.i4.321>.

54. Melchior C, Desprez C, Houivet E, Debeir LA, Bril L, Maccarone M, et al. Is abnormal 25g fructose breath test a predictor of symptomatic response to a low fructose diet in irritable bowel syndrome? *Clin Nutr* [Internet]. 2019;39(4):1155–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.031>.
55. DeChristopher LR. 40 years of adding more fructose to high fructose corn syrup than is safe, through the lens of malabsorption and altered gut health-gateways to chronic disease. *Nutr J* [Internet]. 2024;23(1):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-024-00919-3>.
56. Pereira RM, Botezelli JD, da Cruz Rodrigues KC, Mekary RA, Cintra DE, Pauli JR, et al. Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9040405>.
57. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2013;37(11):1074–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12306>.
58. Fedewa A, Rao SSC. Dietary fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2014;16(1):370. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-013-0370-0>.
59. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of gastroenterology guidelines update: Diagnosis and management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022;118(1):59–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002075>.
60. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(5):1042-1054.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>.
61. Schnedl WJ, Mangge H, Schenk M, Enko D. Non-responsive celiac disease may coincide with additional food intolerance/malabsorption, including histamine intolerance. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;146:110404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110404>.

62. Tel BA, Duman T, Aktas G, Bilgin S, Tel MR. A case of celiac disease admitted to our clinic with symptoms of malabsorption. *Nat J Health Sci* [Internet]. 2023 [citado el 1 de noviembre de 2024];8(1):40–1. Disponible en: <https://ojs.njhsciences.com/index.php/njhs/article/view/333>.
63. Cenni S, Sesenna V, Boiardi G, Casertano M, Russo G, Reginelli A, et al. The role of gluten in gastrointestinal disorders: A review. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15071615>.
64. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-celiac gluten sensitivity: A review. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019;55(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060222>.
65. Moscoso J F, Quera P R. Enfermedad celiaca.Revisión. *Rev Med Chil* [Internet]. 2016;144(2):211–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872016000200010>.
66. Sierra M, Hernanz N, Alonso IG y. L. Enfermedad celiaca. *Medicine* [Internet]. 2020;13(1):9–15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541220300020>.
67. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, et al. Gut Microbiota and celiac disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016;61(6):1461–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2>.
68. Gandini A, Gededzha MP, De Maayer T, Barrow P, Mayne E. Diagnosing coeliac disease: A literature review. *Hum Immunol* [Internet]. 2021;82(12):930–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2021.07.015>
69. Shariati A, Aslani HR, Shayesteh MRH, Taghipour A, Nasser A, Safari H, et al. Are Viruses and Parasites Linked to Celiac Disease? A Question that Still has no Definite Answer. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2019;20(14):1181–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1389201020666190828124924>.
70. Pinto-Sanchez MI, Blom J-J, Gibson PR, Armstrong D. Nutrition assessment and management in celiac disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2024;167(1):116-131.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.049>.
71. Schiepatti A, Maimaris S, Lusetti F, Scalvini D, Minerba P, Cincotta M, et al. High prevalence of functional gastrointestinal disorders in celiac patients with persistent

- symptoms on a gluten-free diet: A 20-year follow-up study. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022;68(8):3374–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07727-x>
72. Jivraj A, Hutchinson JM, Ching E, Marwaha A, Verdu EF, Armstrong D, et al. Micronutrient deficiencies are frequent in adult patients with and without celiac disease on a gluten-free diet, regardless of duration and adherence to the diet. *Nutrition* [Internet]. 2022;103–104:111809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2022.111809>.
 73. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, et al. Diagnosis of non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno experts' criteria. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(6):4966–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7064966>
 74. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Mangge H, Holasek SJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten-is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res* [Internet]. 2017;67(4):279–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-017-1117-4>.
 75. Makharia A, Catassi C, Makharia GK. The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: A clinical dilemma. *Nutrients* [Internet]. 2015;7(12):10417–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7125541>.
 76. Hidalgo Montes I. Dolor abdominal crónico y recurrente. *ADOLESCERE Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia*. febrero de 2021;IX(1):28–42.
 77. Dorn SD, Matchar DB. Cost-effectiveness analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2007;53(3):680–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-9939-5>.
 78. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Patelida M, Gkiouras K, Klonizakis M, et al. Dietary management of celiac disease: Revisiting the guidelines. *Nutrition* [Internet]. 2019;66:70–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2019.04.008>
 79. Catalina G, Álvaro V, Magdalena A. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPS). *Rev méd Chile* [Internet]. septiembre de 2019 [citado el 1 de noviembre de 2024];147(9):1167–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000901167>.
 80. Dimidi E, Kabir B, Singh J, Ageridou A, Foster C, Ciclitira P, et al. Predictors of adherence to a gluten-free diet in celiac disease: Do knowledge, attitudes, experiences, symptoms,

and quality of life play a role? Nutrition [Internet]. 2021;90:111249. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2021.111249>.

81. Trelis M, Taroncher-Ferrer S, Gozalbo M, Ortiz V, Soriano JM, Osuna A, et al. Giardia intestinalis and Fructose Malabsorption: A Frequent Association. Nutrients [Internet]. 2019;11(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11122973>.
82. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG, Pancetti A, Costa F, Ricchiuti A, et al. Low FODMAP diet: Evidence, doubts, and hopes. Nutrients [Internet]. 2020;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010148>.

ANEXOS

ANEXO I

Documento de aprobación Comité de Ética en Investigación en Humanos,
Universidad de Valencia.

MERINO TORRES, JUAN FRANCISCO
ENDOCRINOLOGIA

Valencia, 7 de abril de 2022.

Asunto: Autorización Inicio de estudio.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Investigación titulado “*Malabsorción/Intolerancia a carbohidratos: una nueva perspectiva parasitológica con implicaciones en el diagnóstico y el tratamiento.*”, por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,

Dr. Guillermo Sanz Santillana
Director Científico

ANEXO II

Documentos de consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ADULTO

Versión: 1	Fecha de la versión: febrero 2022
Investigador Principal (Co-IPs): J. FCO. MERINO /M. TRELIS Telf.: 963544862/638058186 Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe – Universitat de València	
CENTRO: Instituto de Investigación Sanitaria La Fe	
Título del proyecto de investigación: MALABSORCIÓN/INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARASITOLÓGICA CON IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO (PI19/00153)	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (CEIm La Fe).

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El objeto de nuestro estudio es analizar si las intolerancias alimentarias a lactosa y/o fructosa que presentan los pacientes remitidos al servicio de Endocrinología y Nutrición se hallan relacionadas con parasitosis intestinales no diagnosticadas previamente.

Se incluirán en el estudio todos aquellos pacientes remitidos a consultas externas de Endocrinología y Nutrición con diagnóstico de intolerancia a lactosa y/o fructosa. Otro grupo incluirá pacientes con clínica compatible de intolerancia a lactosa y/o fructosa, pero con los test de intolerancia negativos. Por último, se incorporará un tercer grupo de individuos sanos con adultos de características similares a pacientes de los grupos anteriores (edad y sexo), pero sin sintomatología como control.

Para efectuar el análisis parasitológico se tomarán diversas muestras (heces y saliva), y serán evaluadas mediante técnicas microscópicas e inmunológicas. La combinación de varios métodos diagnósticos nos permitirá detectar la parasitosis incluso en los casos crónicos en los que apenas se eliminan formas de resistencia de los parásitos al exterior. Las muestras de cada paciente se guardarán durante tres años desde su toma, por si fuera necesario repetir alguna prueba o realizar algún nuevo análisis a lo largo del estudio. Pasado este tiempo, las muestras serán destruidas según el procedimiento standard de gestión de residuos biológicos (UV).

Asimismo, se solicitará a cada paciente una analítica completa (hematología, bioquímica, serología y marcadores específicos) para valorar su estado general y, en especial, se analizará los niveles de

hierro y vitaminas tales como: A, D, E y B12 cuyas alteraciones se pueden relacionar con procesos de absorción de nutrientes.

De demostrarse un origen parasitario de dichas intolerancias se pautará el tratamiento antiparasitario recomendado en cada caso, acompañado de las modificaciones dietéticas pertinentes en cada momento de la intervención, y hasta la recuperación de la normal funcionalidad intestinal.

Para valorar la eficacia de la terapia sobre la absorción de carbohidratos de forma objetiva, una vez confirmada la erradicación de los parásitos y transcurridos 6 meses, se repetirán las pruebas de intolerancia (hidrógeno y metano espirado) a dichos pacientes.

Como participante:

1. Se le pasará una encuesta epidemiológica para obtener datos que puedan ayudar en el diagnóstico parasitológico y las pautas de control y profilaxis.

2. Se le tomará una muestra de saliva que se congelará y será analizada por los investigadores que forman parte de la unidad de investigación del IIS-La Fe.

3. Se le pedirá tres muestras de heces en días alternos (en botes con fijador que se le proporcionarán en el hospital) que será analizadas por los investigadores que forman parte de la unidad de investigación del IIS- La Fe.

4. Se tomará muestra de sangre y se solicitará un análisis completo que se realizará en el hospital La Fe.

5. En los casos de parasitosis, los pacientes tendrán que ser sometidos de nuevo a las pruebas de intolerancia a lactosa y fructosa pasados 6 meses desde la finalización del tratamiento farmacológico y negativización de la infección.

Como participante del estudio deberá comprometerse a tomar el tratamiento si fuera necesario, y a repetir los análisis tantas veces como sea necesario. Asimismo, deberá notificar cualquier evento adverso que le suceda o cualquier cambio en la medicación.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

La toma de muestra de sangre puede ser incómoda y ocasionalmente puede provocar un pequeño hematoma. Es posible que se le vuelva a realizar otra extracción de sangre en el caso de que inicialmente no se hubiese obtenido suficiente muestra o que el material extraído a partir de esa muestra no fuese adecuado.

La toma de muestra de saliva no le ocasionará ningún daño ni riesgo para su salud.

La toma de muestra de heces no le ocasionará ningún daño ni riesgo para su salud.

En ningún caso este estudio podrá comportar peligro adicional para su salud.

El beneficio directo para el paciente sería el tratamiento de la parasitosis, que acompañado de las recomendaciones dietéticas pertinentes en cada caso debería ir haciendo desaparecer la sintomatología gastrointestinal y en el mejor de los casos llegar a tolerar de nuevo los alimentos.

Se espera que el estudio permita identificar el origen de los trastornos digestivos de los pacientes estudiados y suponga una mejora y recuperación de su estado de salud. Sin embargo, no podemos garantizar que se obtengan beneficios a pesar de una correcta intervención terapéutica.

Debe saber que su participación en este estudio puede no aportarle beneficios directos.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

No se trata de un ensayo clínico, no aplica.

6. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, puede contactar con el médico del estudio, el Dr. Juan Francisco Merino en el número de teléfono 961245554, o la Dra. María Trelis Villanueva, en el número de teléfono 963544862.

7. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación de datos, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos de la Institución, con quién podrá comunicarse a través del teléfono y/o dirección de correo electrónico: Dr. Juan Francisco Merino (961245554 - merino_jfr@gva.es).

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos del promotor [merino_jfr@gva.es].

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, en caso de que se hubieran recogido muestras, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables, previamente obtenidas, para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

10. OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS:

- Se tomará una muestra de saliva que se congelará y será analizada por los investigadores que forman parte de la unidad de investigación del IIS-La Fe.
- Se pedirá tres muestras de heces en días alternos (en botes con fijador que se le proporcionarán en el hospital) que será analizadas por los investigadores que forman parte de la unidad de investigación del IIS- La Fe.
- Se tomará muestra de sangre y se solicitará un análisis completo que se realizará en el hospital La Fe.

Su participación en este estudio conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación, para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten.

Al firmar este documento, revisado y evaluado favorablemente por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos que ha aprobado este estudio, usted acepta que se utilicen sus muestras para las finalidades del presente estudio.

Las muestras biológicas se custodiarán en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, durante la realización del presente estudio y durante 3 años más.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: **MALABSORCIÓN/INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARASITOLÓGICA CON IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO (PI19/00153)**

Yo, _____ (nombre y apellidos).

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: _____ (nombre del Investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Nombre: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del Investigador

Nombre: _____

Fecha: ____/____/____

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: ☐ **Sí** ☐ **No**

Firma del representante _____ Fecha: ____/____/____ (Nombre, firma y fecha de puño y letra del representante legal)

Firma del investigador: _____ Fecha: ____/____/____

Deseo que me comuniquen la información derivada de las pruebas genéticas realizadas (únicamente para aquellos estudios que incluyan este tipo de pruebas, siempre que estén validadas y que puedan tener relevancia para la salud del paciente): ☐ **Sí** ☐ **No**

Firma del representante _____ Fecha: ____/____/____ (Nombre, firma y fecha de puño y letra del representante legal)

Firma del investigador: _____ Fecha: ____/____/____

TÉRMINOS Y CONDICIONES GENERALES

Términos y Condiciones

El solicitante de la prueba autoriza a Overgenes S.L. a efectuar un análisis de ADN para determinar la predisposición genética a partir de una muestra biológica. Si la persona analizada es menor de edad, sufre trastornos mentales y/o si no está en estado de dar su propia autorización, el representante o tutor legal es quien debe dar su autorización, conjuntamente con el representado si ello es posible. La remisión de la muestra a Overgenes S.L. implica que el solicitante declara expresamente que la misma pertenece a su persona o que es el representante o tutor legal de la persona a la que corresponde la muestra, siendo consciente y asumiendo expresamente las consecuencias legales que pudieran derivar de la inexactitud o falsedad de estas afirmaciones.

En ningún caso, el solicitante de la prueba y/o la persona analizada responsabilizarán a Overgenes S.L. de los posibles perjuicios derivados del resultado del análisis o de las actuaciones del propio solicitante, de personas relacionadas con él o de terceros.

Objetivo de la prueba

El objetivo de este test genético es determinar si usted o la persona analizada presentan cambios en su ADN que aumenten la probabilidad de desarrollar una patología a lo largo de su vida o el favorecer o no un determinado rendimiento analizado.

Es aconsejable consultar a un médico o a un consejero genético para toda cuestión relacionada con los resultados de esta prueba. En ningún caso pretende sustituir una visita al médico especialista y/o el asesoramiento o servicios de este último.

Resultados de la prueba

El solicitante de la prueba entiende y comprende los límites de los resultados que se obtienen con la prueba ya que están basados en estudios científicos genéticos en continua evolución y por consiguiente no pueden dar una conclusión definitiva al 100%.

También entiende y comprende que en el caso en que la muestra esté mal tomada, sea insuficiente o bien se corrompa como consecuencia de una indebida manipulación por parte del solicitante, del transportista o de cualquier tercero, podría llegarse a resultados erróneos o no poderse realizar la prueba de predisposición genética y, por tanto, sería necesaria la obtención y envío de una muestra adicional. En tal supuesto, no cabrá reclamación de ninguna clase contra Overgenes S.L, si bien ésta realizará esa prueba adicional sin coste alguno.

Tras concluir el análisis, las muestras serán almacenadas en el laboratorio durante un período de 6 meses, necesario a modo de precaución en caso de que sea necesario repetir el análisis. Una vez transcurrido este plazo, las muestras podrán ser destruidas.

Derechos de Overgenes S.L.

Overgenes S.L se reserva el derecho de no enviar el kit de toma de muestra ni a realizar el análisis hasta que no se haya hecho efectivo el pago correspondiente, o en el caso de que considere que se pretende hacer un uso ilegítimo del kit o de los resultados del análisis. En este último supuesto, devolverá las cantidades recibidas sin que haya lugar a que Overgenes S.L abone ninguna otra cantidad ni indemnización de ninguna clase.

Inexistencia de derecho de desistimiento o reembolso

Como consecuencia de la naturaleza de la operación y de los elementos de salud e higiene personal que se utilizan en la misma, no existe derecho de desistimiento.

En cualquier caso, si se le presenta cualquier situación inesperada, póngase en contacto con Overgenes S.L e intentaremos buscar una solución a su problema.

Derechos legales

Prevalecerán, en todo caso, sobre estas condiciones, en la medida en que los derechos sean irrenunciables, las disposiciones legales, y especialmente las relativas a consumidores o usuarios cuando resulten de aplicación.

La nulidad de cualquier disposición de estas condiciones no afectará a las restantes en las que no concurra esa causa de nulidad, que se entenderán subsistentes.

En caso de duda contacte con: Overgenes S.L. en la dirección: Parque Científico de la Universidad de Valencia, calle Catedrático Agustín Escardino 9. Edificio 3, en Paterna (46980) Valencia o través del email: info@overgenes.com

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es necesario para realizar los test genéticos. El cliente (padre, madre o tutor en caso de menores de 18 años o incapaces) debe firmar el presente consentimiento.

El test genético que va a realizar consiste en el estudio de la información contenida en el ADN extraído de una muestra de sangre, saliva o raspado bucal, para determinar ciertas variaciones genéticas. La identificación de dichas variaciones puede ayudar a adoptar las medidas personalizadas que resulten más efectivas en cada caso particular.

Overgenes S.L. procesará la muestra según los protocolos establecidos para el estudio genético solicitado, remitiendo el informe al paciente a través de la entidad solicitante. Cualquier información que se obtenga durante este estudio se tratará con la debida confidencialidad. A tal efecto, la identidad de las muestras obtenidas se desvinculará de la identidad del donante mediante un código numérico cuya clave será conocida exclusivamente por el responsable de la entidad solicitante del estudio, no teniendo Overgenes S.L. acceso a la identidad del paciente.

La muestra no será utilizada para otros análisis genéticos sin su autorización, que podrá revocar en cualquier momento. En caso de revocación su muestra dejará de formar parte de estudios genéticos posteriores, aunque los datos obtenidos hasta el momento si formarán parte de la misma.

☐ **Marque esta casilla si da su consentimiento para la utilización de la muestra de su ADN, para el desarrollo de nuevos kits o productos de diagnóstico.**

Declaración del consentimiento

De acuerdo con la información recibida y la aclaración de las dudas planteadas, siendo correctamente informado sobre el objetivo del test y el valor de los resultados, **CONSIENTO** la realización del estudio genético solicitado y la utilización de los datos aportados. Y **AUTORIZO** a que, una vez concluidos los procesos de análisis, se emplee la muestra con finalidad exclusivamente de investigación y de forma totalmente anónima.

He leído detalladamente los términos y condiciones generales reflejadas al dorso y las acepto.

Fecha: _____

Identificación del paciente (Sólo código) _____

Referencia Overgenes _____

Nombre y Apellidos _____

Dirección _____

Código Postal _____ Población _____

DNI _____ Teléfono _____ Email _____

Firma

ANEXO III

Informe directores producción científica de la doctoranda.

INFORME DIRECTORES/A Y TUTOR PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA DOCTORANDA

Artículos científicos originales publicados/aceptados para su publicación en revistas indexadas:

1. Beneficios del uso de un algoritmo de pruebas recomendadas para el diagnóstico y manejo dietético-nutricional del paciente con trastornos gastrointestinales crónicos.

La participación de la doctoranda ha sido esencial para el diseño, conceptualización, ejecución, análisis y redacción del trabajo, por ello ocupa el lugar de primera firmante.

- Autores: Alexandra Celi, María Trelis, Bárbara Tena, Silvia Taroncher, José M. Soriano, Juan F. Merino-Torres.
- Revista de publicación: *Nutrición Hospitalaria*
- Fecha de publicación: 28 septiembre de 2023
- Doi: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.04518>.
- *Factor de impacto de la revista (2023)*: 1.2; Q3 "Nutrition & Dietetics", SJR (2023): 0.277

2. Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders

La participación de la doctoranda ha sido esencial para el diseño, investigación, ejecución, análisis y redacción del trabajo, por ello ocupa el lugar de primera firmante.

- Autores: Alexandra Celi, María Trelis, Lorena Ponce, Vicente Ortiz, Vicente Garrigues, José M. Soriano y Juan F. Merino-Torres.
- Revista de publicación: *Nutrients*
- Fecha de publicación: 16 agosto 2024
- Doi: <https://doi.org/10.3390/nu16162741>
- *Factor de impacto de la revista (2023)*: 4.8; Q1 "Nutrition & Dietetics", SJR (2023): 1.301

3. Impacto de las intervenciones dietéticas en pacientes con sospecha de intolerancia a carbohidratos, basado en pruebas genéticas

La participación de la doctoranda ha sido esencial para el diseño, conceptualización, ejecución, análisis y redacción del trabajo, por ello ocupa el lugar de primera firmante.

- Autores: Alexandra Celi, María Trelis, Stephany Lanza, José M. Soriano y Juan F. Merino-Torres.
- Revista de publicación: *Nutrición Hospitalaria*
- Fecha de publicación: 2025 (artículo aceptado)
- *Factor de impacto de la revista (2023): 1.2; Q3 "Nutrition & Dietetics", SJR (2023): 0.277*

D/Dña. **MIREYA ALEXANDRA CELI CALDERON**, estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) de la Universitat de València, ha publicado sus tres artículos de la **TESIS POR COMPENDIO** en revistas indexadas en JCR. Asimismo, los directores y directora constatamos que ninguno de los trabajos presentados en esta Tesis Doctoral se ha utilizado, implícita o explícitamente, para la realización de otra tesis.

Fecha: Valencia, 25 de febrero de 2025

Fdo.: **J.F. Merino**

Fdo.: **J.M. Soriano**

Fdo.: **M. Trelis**

Fdo.: **J.F. Merino**

Director

Director

Directora

Tutor

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

