



# **Universidad Autónoma de Sinaloa**

Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía

Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales



## **Prevalencia por auto-reporte de reacciones adversas al gluten y adherencia a la dieta libre de gluten en una población adulta chilena**

### **TESIS**

Como requisito para obtener el grado de:

## **MAESTRA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN Y ALIMENTOS MEDICINALES**

Presenta

**L.N. Dana Alarcón Sajarópulos**

Directores

**Dr. Francisco Cabrera Chávez**

**Dr. Noé Ontiveros Apodaca**

Culiacán, Sinaloa, México

Enero de 2022

## APROBACIÓN

**Prevalencia por Auto-reporte de Reacciones Adversas al Gluten y  
Adherencia a la Dieta Libre de Gluten en una Población Adulta Chilena.**

**L.N. Dana Alarcón Sajarópulos**

Autor

---

Dr. Francisco Cabrera Chávez

Director de la tesis



---

Dr. Noe Ontiveros Apodaca

Director de la tesis



---

Dra. Marcela de Jesús Vergara Jiménez

Miembro del Comité de la Tesis



---

MC. Jesús Gilberto Arámburo Gálvez

Miembro del Comité de la Tesis



Dirección General de Bibliotecas



U n i v e r s i d a d   A u t ó n o m a   d e   S i n a l o a

## REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**UAS- Dirección General de Bibliotecas**

**Repositorio Institucional**

**Restricciones de uso**

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual, 4.0 Internacional.





## DERECHOS DE AUTOR

*UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA*

*CARTA CESION DE DERECHOS*

En la Ciudad de Culiacán, Sinaloa el día 14 del mes Mayo del año 2021, el (la) que suscribe C. Dana Alarcón Sajarópulos alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Nutrición y alimentos Medicinales con número de cuenta 8265097, de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Francisco Cabrera Chávez y Dr. Noé Ontiveros Apodaca y cede los derechos del trabajo titulado: “Prevalencia por Auto-reporte de Reacciones Adversas al Gluten y Adherencia a la Dieta Libre de Gluten en una Población Adulta Chilena.”, a la Universidad Autónoma de Sinaloa para su difusión, con fines académicos y de investigación por medios impresos y digitales.

La Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México) protege el contenido de la presente tesis. Los usuarios de la información contenida en ella deberán citar obligatoriamente la tesis como fuente, dónde la obtuvo y mencionar al autor intelectual. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Nombre completo y firma

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Autónoma de Sinaloa que a través de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía me brindó la oportunidad de formarme como Licenciada en Nutrición y posteriormente con su posgrado en Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales me dio la oportunidad de formarme como Maestra en Ciencias. Agradezco también al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por su financiamiento para cursar la maestría y por otorgarme el financiamiento para hacer mi proyecto en el extranjero.

Agradezco profundamente a mis directores de tesis, el Dr. Francisco Cabrera Chávez, quien desde la licenciatura me incentivó a la búsqueda del conocimiento, mostrando su gusto por la ciencia logró despertar en mí el interés en esta área y dándome la oportunidad y confianza para ingresar al posgrado y en su equipo de trabajo y al Dr. Noé Ontiveros Apodaca que siempre estuvo atento y dispuesto a ayudarme a lo largo de este tiempo con mucha amabilidad y disposición, mostrándome siempre palabras alentadoras.

Al equipo de trabajo del Laboratorio de Investigación II de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, por apoyarme en todo momento y guiarme, en especial a Gilberto Arámburo, Oscar Figueroa, Aristeo López, Ana Isabel Amaral y Fernando López.

A la Dra. Magdalena Araya y la Dra. Karla Bascuñán con quienes tuve la oportunidad de trabajar en mi estancia en Chile y fueron unas grandiosas personas conmigo, además que me enseñaron muchísimo, así como también al equipo de trabajo que me apoyó en mi estancia.

A mis queridos compañeros de clases que hicieron mis días mucho más divertidos y amenos, a mis maestros que lograron que todas las clases fueran de lo más interesantes y que pudiera sacar el mejor provecho de sus

conocimientos. Agradezco mucho a mis amigas, Kirenia, Perla y Karely que son un gran respaldo para esos días difíciles y que siempre están ahí para brindarme su apoyo y que a través de las risas logran ponerme siempre de buen humor.

Muchas gracias a mi familia que de verdad siempre están para ayudarme y para incentivarme a seguir adelante sin perder la cordura.

## RESUMEN

El grano de trigo contiene del 8% al 15% de proteínas siendo el gluten la principal (85%-90%). Aunque importante en la industria de los alimentos por sus propiedades aglutinantes y de extensión, es el agente desencadenante de los trastornos asociados con el consumo de gluten (TACG; enfermedad celiaca (EC), alergia al trigo (AT), sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC)). Estos trastornos afectan alrededor del 5% de la población adulta en países desarrollados. En Latinoamérica, se han realizado esfuerzos por conocer la magnitud y relevancia de los TACG y de su tratamiento, como sería la dieta libre gluten (DLG), pero se requieren más estudios para dimensionar la situación completa de estos trastornos en las Américas. Debido a las dificultades técnicas y económicas para estimar con el estándar de oro (retos orales con gluten y/o análisis de biopsias intestinales) la prevalencia de los TACG a nivel poblacional, encuestas poblacionales se han realizado para tal propósito. En Sudamérica, Chile cuenta con datos de prevalencia de EC (0.6%-0.8%), pero no de SGNC y AT ni de adherencia a una DLG. Así, en el presente estudio se generaron por primera vez datos epidemiológicos por auto-reporte sobre los TACG y adherencia a una DLG en población adulta chilena. **Objetivo:** Estimar la prevalencia por auto-reporte de reacciones adversas al gluten y adherencia a la DLG en una población adulta chilena. **Materiales y Métodos:** El estudio se realizó seleccionando personas de manera aleatoria, en lugares públicos de recreación en Santiago, Chile. Se utilizó un cuestionario validado y adaptado culturalmente el cual fue aplicado cara a cara. La primera sección del cuestionario fue respondida por quienes reportaron reacciones adversas al trigo/gluten y la segunda por quienes declararon o no reacciones adversas a otros alimentos. Se incluyeron preguntas en común sobre la adherencia a una DLG y sobre el diagnóstico de enfermedades distintas de los TACG. **Resultados:** 1203 de 1210 cuestionarios fueron válidos. Las tasas de prevalencia fueron (IC 95%):

reacción adversa a los alimentos 29.18% (26.62-31.84), reacción adversa al trigo/gluten 8.48% (6.97-10.20), sensibilidad al gluten 1.25% (0.70-2.05), EC 0.25% (0.05-0.73), AT 0.25% (0.05-0.73), SGNC 0.50% (0.18-1.08), adherencia a la DLG 2.33% (1.55-3.35) y personas que evitan trigo/gluten 14.13% (12.21-16.23). **Conclusión:** Las tasas de prevalencia SR-GS, SGNC y de adherencia a la DLG en población adulta Chilena son las más bajas reportadas hasta ahora en Latinoamérica. Similarmente, la prevalencia de EC (0.25%) fue más baja que lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud Chilena, 2009-2010 (0.6%-0.8%). En general, los datos sugieren que los casos de TACG no son infrecuentes en la población chilena. Sin embargo, similar a lo que ocurre en otros países Latinoamericanos, una alta proporción (42.9%) de personas se adhiere a una DLG por razones distintas al tratamiento de los TACG. Finalmente, debemos reconocer que los datos generados no fueron corroborados con evaluaciones de anticuerpos y/o de carga genética y tampoco con estudios histológicos de biopsias intestinales y/o de retos de exposición oral al gluten. No obstante, aportan información epidemiológica importante que puede servir de base para futuros estudios basados en criterios diagnósticos objetivos.

## ÍNDICE GENERAL

<b>DERECHOS DE AUTOR</b> .....	i
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	ii
<b>RESUMEN</b> .....	iv
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	ix
<b>ANEXOS</b> .....	x
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	3
2.1. Enfermedad Celiaca .....	4
2.1.1. Patogénesis .....	5
2.1.2. Diagnóstico .....	6
2.2. Alergia al Trigo .....	7
2.2.1. Patogénesis .....	8
2.2.2. Diagnóstico .....	11
2.3. Sensibilidad al Gluten no Celiaca .....	11
2.3.1. Patogénesis .....	12
2.3.2. Diagnóstico .....	13
2.4. Dieta Libre de Gluten .....	14
2.5. Encuesta .....	16
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	18
3.1. Objetivo General .....	18
3.2. Objetivos Específicos .....	18
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	19
4.1. Encuesta Poblacional .....	19
4.2. Cuestionario .....	19
4.3. Criterios Éticos .....	20
4.4. Clasificación de los Participantes .....	21
4.5. Análisis Estadístico .....	23
<b>5. RESULTADOS</b> .....	24
5.1. Adaptación cultural del cuestionario .....	24

5.2. Características demográficas y clínicas.....	26
5.3. Tasas de prevalencia.....	30
5.5 Diagnóstico de trastornos relacionados con el consumo de trigo/gluten .....	36
5.6. Riesgo entre trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten y familiar con enfermedad celíaca. ....	38
5.7 Características de encuestados que reportaron seguir una dieta libre de gluten.....	42
5.8. Síntomas gastrointestinales y extraintestinales desencadenados tras la ingesta de gluten en casos de SR-GS.....	46
5.9. Asociación entre la edad y el número de síntomas en quiénes auto- reportaron reacciones adversas al consumo de trigo/gluten. ....	50
5.10. Instrucción para llevar una dieta libre de gluten.....	52
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	54
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	63
<b>7. RECOMENDACIONES</b> .....	64
<b>8. REFERENCIAS</b> .....	65
<b>ANEXOS</b> .....	71

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
1.	Patogénesis de la Alergia al Trigo.....	10
2.	Adaptación cultural del cuestionario.....	25
3.	Proporción de participantes que respondieron las secciones 1 y 2 de la encuesta .....	27
4.	Características de los individuos que siguen la DLG.....	43
5.	Frecuencia de síntomas en individuos con SR-GS. a) Frecuencia de síntomas gastrointestinales (n=15), b) Frecuencia de síntomas extraintestinales(n=12).....	47
6.	Motivaciones para llevar una DLG entre los individuos que reunieron y no reunieron criterios para SR-GS y los que evitan el trigo/gluten de la dieta y desarrollan o no reacciones adversas al consumo de trigo/gluten.....	49
7.	Correlación entre la edad y el número de síntomas en quienes reportan reacción adversa al consumo de trigo/gluten.....	51
8.	Instrucción para llevar una dieta libre de gluten y motivaciones. a. Sujetos con DLG que cumplen criterios para SR-GS. b. Sujetos con DLG que no cumplen criterios para SR-GS.....	53

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
1.	Definiciones y criterios utilizados en el estudio.....	22
2.	Características clínicas de los participantes.....	29
3.	Estimaciones de tasas de prevalencia autoinformadas.....	31
4.	Análisis de riesgo entre el grupo de sujetos sensibles al gluten (SR-GS) y los no sensibles al gluten (no-SR-GS).....	33
5.	Análisis de riesgo entre el grupo de sujetos con reacciones adversas recurrentes al trigo/gluten y sujetos con reacciones adversas recurrentes a otros alimentos.....	35
6.	Características de quienes declararon tener un diagnóstico médico de trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten.....	37
7.	Análisis de riesgo entre trastorno relacionados al consumo de trigo/gluten y tener familiares con enfermedad celiaca.....	39
8.	Análisis de riesgo entre reacciones adversas recurrentes por el consumo de trigo/gluten estratificado por edad.....	41
9.	Tasas de prevalencia de adherencia a una DLG y reducción del consumo de alimentos que contienen trigo/gluten estratificadas por edad (años),,.....	45

## ANEXOS

Anexo	Descripción	Página
1.	Cuestionario.....	71
2.	Consentimiento informado.....	77
3.	Artículo “Living with Gluten and Other Food Intolerances: Self-Reported Diagnoses and Managemet.....	78
4.	Certificado de estadía de investigación .....	87
5.	Formato de informe de actividades realizadas beca de movilidad extranjera.....	88
6.	Carta de materia cursada “Seminario de inmunología digestiva, patologías asociadas y cuadros emergentes” por la Universidad de Chile.....	89
7.	Constancia de participación en Feria Científica EUREKA.....	90

## 1. INTRODUCCIÓN

Los cereales han sido considerados un alimento fundamental de la dieta. Particularmente, el trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen a nivel mundial. El grano de trigo contiene del 8-15% de proteínas, de las cuales del 85-90% es gluten (Oj et al., 2017; Biesiekierski, 2017). En su conjunto, las proteínas del gluten son de alto peso molecular y se encuentran en el endospermo de los granos, incluidos el trigo, la cebada y el centeno (Roncoroni et al., 2018; Potter et al., 2017).

Aunque el consumo de alimentos a base de trigo o que contienen gluten es muy generalizado e importante para alcanzar diversos requerimientos dietarios, existe un espectro de trastornos relacionados a su consumo, los cuales colectivamente se han denominado Trastornos Asociados al Consumo de Gluten (TACG) (Oj et al., 2017). Dichos trastornos incluyen distintas entidades patológicas entre las que se encuentran la enfermedad celiaca (EC), la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) (Cardoso-Silva et al., 2019). A su vez, los TACG representan un reto diagnóstico-terapéutico para el personal de salud ya que su diagnóstico diferencial es difícil, no todos los pacientes responden plenamente a la DLG, y su detección oportuna e intervención dietaria pueden evitar posibles complicaciones (Oj et al., 2017). Este tipo de trastornos ha surgido gradualmente como un fenómeno epidemiológicamente relevante en distintas poblaciones con una prevalencia global estimada de alrededor del 5.0% (Elli et al., 2015).

La información epidemiológica acerca de los trastornos relacionados con el consumo de trigo/gluten en Latinoamérica es un tópico que apenas empieza a crecer. El TACG más estudiado en Latinoamérica es la EC, la cual tiene una seroprevalencia estimada del 0.46%-0.64% (Parra-Medina et al., 2015). Sin embargo, estudios enfocados a estimar la prevalencia de los otros TACGs en Latinoamérica son escasos. En este sentido, Ontiveros, et al.

(2015) desarrollaron y validaron un cuestionario con el objetivo de estimar la prevalencia de los TACG y la adherencia a una DLG en Latinoamérica. Cabe mencionar, que dicho régimen dietario es el único tratamiento disponible para los TACG. En Latinoamérica, se estima que las tasas de prevalencia de la adherencia a una DLG así como de personas que hacen todo lo posible por evitar el gluten de sus dietas se encuentran entre 3.7%-7.5% y 8.3%-17.2%, respectivamente (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020).

La población chilena es una de las poblaciones que más consume trigo a nivel mundial, teniendo un consumo per cápita estimado de 140 kilogramos de trigo al año (Jobet F., 2014). Como en otros países, la EC es el TACG más estudiado en Chile y su seroprevalencia es del 0.6%-0.8% según datos reportados por La Encuesta Nacional de Chile 2009-2010 (Ministerio de Salud y Gobierno de Chile., 2009). Sin embargo, no existen datos acerca de la prevalencia de alguno de los TACG en población chilena en la última década. Adicionalmente, existe información limitada acerca de la adherencia a una DLG en dicha población. Conocer la magnitud de estos trastornos, así como el porcentaje de la población que decide adherirse a una DLG puede contribuir a la concientización de la población general y del sector salud entorno a la relevancia del diagnóstico oportuno de los TACG así como de los beneficios y riesgos de apegarse a una DLG.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El trigo es uno de los cereales que más se producen y consumen a nivel mundial debido a su sencillez para ser cultivado en diversas condiciones climáticas, su valor nutricional y sus características organolépticas (Oj et al., 2017). El grano de trigo contiene aproximadamente un 8% –15% de proteínas, de las cuales el 85% –90% es gluten. Las proteínas del gluten comparten características similares entre sí y se dividen principalmente en gliadinas y gluteninas. Estas proteínas confieren características tecnológicas y sensoriales importantes a los productos de la panificación, así como a otros productos alimenticios mejorando su calidad general. Por ello, el gluten es constantemente utilizado en la industria alimentaria (Biesiekierski, 2017; Vaquero Ayala, 2015).

El gluten es termoestable y tiene la capacidad de actuar como agente aglutinante y extensor por lo que se usa comúnmente como aditivo en alimentos procesados para mejorar la textura, el sabor y la retención de humedad (Biesiekierski, 2017). Las proteínas del gluten forman una red continua en la masa proporcionando propiedades de cohesión y viscoelasticidad, las cuales son necesarias para la elaboración de pasta y productos de la panificación (Shewry, 2019). Además de los productos a base de trigo, otros productos son fuentes menos obvias de gluten. Entre estos podemos mencionar la carne procesada, mariscos reconstituidos y sustitutos de carne vegetarianos, emulsionantes o gelificantes de caramelos, helados, mantequilla, condimentos adobos y aderezos, e incluso puede ser utilizado en los recubrimientos utilizados en algunos medicamentos (Biesiekierski, 2017).

El consumo de gluten de trigo, así como el del centeno y la cebada han sido relacionados con un conjunto de trastornos colectivamente llamados trastornos asociados al consumo de gluten (TACG). Notablemente, la incidencia de los TACG se ha incrementado en los últimos años y se estima

que su prevalencia a nivel mundial ha alcanzado el 5% (Taraghikhah et al., 2020). Actualmente, se reconocen varias afecciones asociadas con la ingesta de gluten y otras proteínas del trigo, pero en general se pueden englobar en tres entidades clínicas; la enfermedad celíaca (EC), la alergia al trigo (AT) y la sensibilidad al gluten no celíaca (SGNC) (Oj et al., 2017).

## **2.1. Enfermedad celíaca**

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía con características autoinmunes desencadenada por la ingesta de gluten del trigo, cebada y centeno. La EC se caracteriza por el desarrollo de inflamación intestinal crónica particularmente del intestino delgado. Dicha inflamación es mediada por células T y se desarrolla solo en personas genéticamente predispuestas. Las manifestaciones clínicas son diversas involucrando síntomas intestinales y/o extraintestinales, los cuales se traslapan con otros trastornos gastrointestinales complicando la sospecha clínica de EC y retrasando su diagnóstico (Haghbin et al., 2019; Ontiveros, Hardy, et al., 2015).

La predisposición genética y el consumo de gluten son factores esenciales para desencadenar la EC. El mayor factor de predisposición genética a la EC es conferido por los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DQ2 y DQ8. EL HLA-DQ2 se encuentra en el 95% de los pacientes con EC mientras que el HLA-DQ8 se encuentra en prácticamente el 100% del resto de los afectados (Oj et al., 2017).

La EC puede asociarse a un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden ser difíciles de reconocer debido a la variabilidad de sus signos y síntomas. Incluso, la EC puede ser asintomática. Entre los síntomas intestinales más comunes se encuentran la diarrea crónica y persistente, distensión abdominal, malabsorción, dolor abdominal y estreñimiento. Las manifestaciones extraintestinales son menos comunes que las intestinales e incluyen retraso en el crecimiento, pérdida de peso, anemia, baja estatura,

debilidad, letargo, dolor de cabeza, caída del cabello, osteoporosis, trastornos psiquiátricos, debilidad muscular, entre otros (Ontiveros, Hardy, et al., 2015; Taraghikhah et al., 2020).

Se estima que la prevalencia de la EC en la población general es de 0.5% a 1% siendo uno de los trastornos autoinmune más frecuentes. La heterogeneidad de los datos entre los distintos países y continentes puede estar influenciada por las diferencias en el consumo de gluten y/o a un acceso limitado a herramientas de diagnóstico. Otro posible factor es la variabilidad en el conocimiento de la EC y la experiencia de los médicos que realizan el diagnóstico de este trastorno (Caio et al., 2019; Moreno & Sousa, 2020).

### **2.1.1. Patogénesis**

La patogénesis de la EC se caracteriza por una respuesta inmunitaria mediada por células T que ocasiona daño inflamatorio del intestino delgado y en algunos casos de otros órganos también. Debido a su alto contenido de prolina y glutamina, el gluten es parcialmente hidrolizado por las proteasas del tracto gastrointestinal. Así, péptidos de gluten inmunológicamente relevantes pueden llegar hasta la lámina propia favoreciéndose este evento por un aumento en la permeabilidad intestinal del paciente celiaco (Lebwohl et al., 2018). Esta alteración en la permeabilidad intestinal puede ser causada por múltiples mecanismos. Por ejemplo, la liberación de zonulina ocasionada por la interacción de péptidos de gliadina con los receptores CXCR3 en la superficie de los enterocitos, o incluso por un daño intestinal ocasionado por células del sistema inmune tras el consumo de gluten (Lammers et al., 2008).

En la lámina propia, los péptidos de gluten son desaminados por la transglutaminasa tisular de tipo 2. Los péptidos resultantes (péptidos desaminados) tienen una mayor afinidad con las moléculas HLA-DQ2 y -DQ8 presentes en las células presentadoras de antígeno logrando así una mejor interacción. Posteriormente, estas células presentan los péptidos

desaminados del gluten a linfocitos T CD4+ específicos del gluten en un evento mediado por el complejo de histocompatibilidad tipo 2 (HLA DQ2/8) y el receptor de células T (Dale et al., 2019). Esta interacción causa la activación de los linfocitos T CD4+ desencadenándose una respuesta de tipo Th1 y Th2. Particularmente, la respuesta de tipo Th1 se caracteriza por la liberación de grandes cantidades de mediadores inmunológicos como IFN- $\gamma$ , IL-15, IL-21, TNF-  $\alpha$ , y otras citocinas proinflamatorias (Cabanillas, 2020).

Por su parte, la respuesta de tipo Th2 se caracteriza por la expansión clonal de células B productoras de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 o anti-gliadina. En su conjunto, estas reacciones inmunológicas contribuyen a la aparición de las lesiones intestinales características de la EC (linfocitosis intraepitelial, atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas) (Valenti et al., 2017; Moreno & Sousa, 2020; Caio et al., 2019).

### **2.1.2. Diagnóstico**

El protocolo diagnóstico de la EC involucra una evaluación clínica detallada del paciente, pruebas serológicas, genéticas e histopatológicas. En la práctica clínica, el diagnóstico de la EC suele realizarse cuando el paciente presenta en conjunto, niveles de anticuerpos IgA anti-endomisio y/o IgA anti-transglutaminasa tisular y un cierto grado de daño intestinal encontrado en biopsias intestinales (linfocitosis intraepitelial, atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas) (Hujoel et al., 2018). Durante las evaluaciones serológicas e histopatológicas es de suma importancia que el paciente se encuentre en una dieta con gluten. Llevar una DLG impacta negativamente la fiabilidad de los resultados serológicos e histopatológicos e incrementa en gran medida la posibilidad de obtener resultados falsos-negativos (Schiepatti et al., 2020).

En la población adulta, la endoscopia con biopsia del intestino delgado (estándar de oro) es necesaria para el diagnóstico de la EC. En población

pediátrica, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica establece que la biopsia intestinal no es necesaria si se cumplen los siguientes criterios: 1) sintomáticos, 2) niveles séricos de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 >10 veces los límites normales, 3) positivos a anticuerpos anti-endomisio y, 4) presenten carga genética de predisposición para EC (Al-Toma et al., 2019).

## **2.2. Alergia al trigo**

La alergia al trigo (AT) es una reacción de hipersensibilidad de tipo I a varias proteínas del trigo, incluidas, las proteínas del gluten (Cabanillas, 2020). La AT se caracteriza por la presencia de síntomas cutáneos, digestivos y respiratorios, los cuales pueden manifestarse al cabo de minutos hasta horas posteriores a la ingestión de las proteínas del trigo. Vómito, diarrea, náuseas, dolor abdominal, urticaria, angioedema y dificultad para respirar son algunos de los síntomas de la AT. En ocasiones, los síntomas ocurren de manera simultánea y con alto grado de severidad ocasionando una reacción generalizada que puede ser fatal, la cual es conocida como anafilaxis (Moreno & Sousa, 2020; Cabanillas, 2020).

La AT es más común en la población pediátrica que en adultos y su prevalencia mundial se estima en 0.5-1% variando según la edad y la región geográfica (Ricci et al., 2019; Taraghikhah et al., 2020). Aunque en la mayoría de los países la alergia alimentaria a la leche bovina y/o al huevo representan las alergias más comunes, el trigo ocupa el tercer lugar al menos en Alemania, Japón, Finlandia y en niños en edad preescolar en Estados Unidos (Ricci et al., 2019).

En población latinoamericana, las tasas de prevalencia de alergia al trigo estimadas por auto-reporte en 5 países van desde 0.33% hasta 0.79%. La prevalencia más baja se estimó en la población adulta Argentina (0.33%) y la más alta en población adulta Brasileña (0.79%) (Ontiveros, López-Gallardo,

et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). En Chile, no se cuenta con datos sobre la prevalencia de alergia al trigo.

### **2.2.1. Patogénesis**

La pérdida de la tolerancia inmunológica a algunos antígenos del trigo es un evento clave para desarrollar AT (Ortiz et al., 2017). En condiciones fisiológicas normales, las células encontradas en el tejido linfoide asociado al intestino, además de proteger contra los agentes patógenos ingeridos, reconocen los alérgenos alimentarios parcialmente digeridos que han alcanzado la lámina propia. Sin embargo, las células inmune de dicho tejido linfoide no desencadenan una respuesta inflamatoria a los antígenos alimentarios sino que promueven un evento llamado tolerancia oral (Vaquero Ayala, 2015).

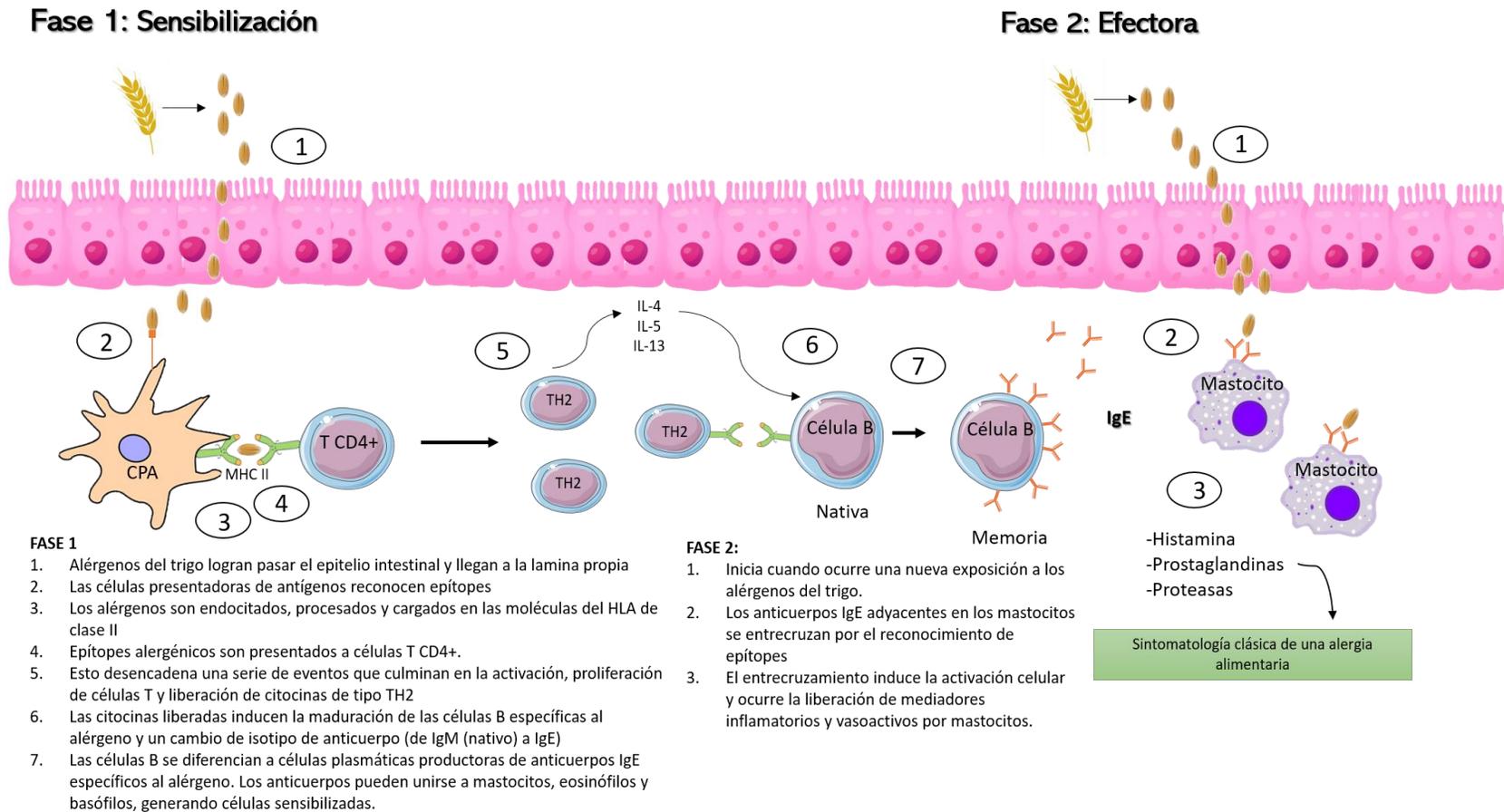
De manera general, la fisiopatología de la alergia al trigo se compone de las siguientes dos fases:

- 1) Fase de sensibilización: una vez que los alérgenos del trigo logran pasar el epitelio intestinal y llegan a la lámina propia, las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas, reconocen segmentos alérgicos o epítopes en el componente proteico de los alérgenos del trigo. Estos epítopes son procesados por las células presentadoras de antígeno y cargados en las moléculas del HLA de clase II para posteriormente ser presentados a las células T CD4+. Esta interacción desencadena una serie de eventos que culminan en la activación y proliferación de células T con la consecuente liberación de citocinas de tipo Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas inducen la maduración de células B específicas a los alérgenos del trigo y su diferenciación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos IgE. Estos anticuerpos pueden unirse a los receptores FcεRI presentes en la membrana de los

mastocitos, eosinófilos y basófilos generando así células sensibilizadas **(Figura 1)**.

- 2) Fase efectora: esta fase inicia cuando ocurre una nueva exposición a los alérgenos del trigo. Durante esta fase los anticuerpos IgE adyacentes en la membrana de mastocitos se entrecruzan por el reconocimiento de los epítopes alergénicos de las proteínas del trigo, lo cual conduce a la activación y liberación de mediadores inflamatorios y vasoactivos por parte de los mastocitos (Ortiz et al., 2017; Cabanillas, 2020) ocasionando la sintomatología clásica de una alergia alimentaria. **(Figura 1)**.

**Figura 1. Patogénesis de la Alergia al Trigo**



- FASE 1**
1. Alérgenos del trigo logran pasar el epitelio intestinal y llegan a la lamina propia
  2. Las células presentadoras de antígenos reconocen epítopes
  3. Los alérgenos son endocitados, procesados y cargados en las moléculas del HLA de clase II
  4. Epítopes alérgénicos son presentados a células T CD4+.
  5. Esto desencadena una serie de eventos que culminan en la activación, proliferación de células T y liberación de citocinas de tipo TH2
  6. Las citocinas liberadas inducen la maduración de las células B específicas al alérgeno y un cambio de isotipo de anticuerpo (de IgM (nativo) a IgE)
  7. Las células B se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos IgE específicos al alérgeno. Los anticuerpos pueden unirse a mastocitos, eosinófilos y basófilos, generando células sensibilizadas.

- FASE 2:**
1. Inicia cuando ocurre una nueva exposición a los alérgenos del trigo.
  2. Los anticuerpos IgE adyacentes en los mastocitos se entrecruzan por el reconocimiento de epítopes
  3. El entrecruzamiento induce la activación celular y ocurre la liberación de mediadores inflamatorios y vasoactivos por mastocitos.

Sintomatología clásica de una alergia alimentaria

### **2.2.2. Diagnóstico**

Las pruebas cutáneas y evaluaciones séricas de IgE específicas al trigo o, en menor medida, las IgE específicas a los componentes del trigo son los estudios de primer nivel para el diagnóstico de la AT mediada por IgE (Valenti et al., 2017). Así, el enfoque diagnóstico de la AT se basa inicialmente en la combinación de la historia clínica y la presencia de anticuerpos IgE específicos al trigo para finalmente confirmar la condición mediante un reto oral con el alimento (Sato et al., 2018).

Las pruebas cutáneas se pueden realizar mediante una técnica de pinchazo o parche o mediante inyección intradérmica. En la prueba de punción cutánea, el alérgeno se coloca sobre la piel y se realiza una punción superficial con una sonda de plástico delgada o una aguja. Este procedimiento permite que la solución con el alérgeno penetre en la piel. Una reacción de ronchas indica sensibilización. En la prueba del parche, el alérgeno se aplica en un pozo o parche que se mantiene en contacto con la piel durante 72 horas (Hill et al., 2016). Sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico de la AT es un reto oral simple ciego a pesar de que existe el riesgo de que el paciente desarrolle un shock anafiláctico (Valenti et al., 2017).

### **2.3. Sensibilidad al gluten no celiaca**

La sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) es un trastorno desencadenado por la ingesta de cereales que contienen gluten en el cual la EC y la AT han sido descartadas. Así, las reacciones adversas desarrolladas en los casos de SGNC no son mediadas por una respuesta alérgica o autoinmune. Desafortunadamente, no existen biomarcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad para identificar claramente esta patología de forma directa (Castañeda Guillot, 2019; Reig-Otero, 2017).

Las manifestaciones clínicas de la SGNC van desde síntomas intestinales hasta extraintestinales y se presentan desde pocas horas tras la

ingestión del o los componentes que las desencadenan hasta días después, pero deben desaparecer al retirar el gluten de la alimentación. Entre los síntomas intestinales más comunes se encuentran el dolor o distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencias, meteorismo, reflujo gastroesofágico, etc., y entre los síntomas extraintestinales están la fatiga, cansancio, fibromialgia, dolores musculares generalizados, ansiedad, depresión, entre otros (Castañeda Guillot, 2019).

La prevalencia de la SGNC está lejos de ser definida, debido a la falta de biomarcadores sensibles y específicos principalmente. Lo anterior ha llevado a que se propongan diferentes criterios para estimar la prevalencia de la SGNC a nivel poblacional. Por ejemplo, el auto-reporte de reacciones adversas recurrentes al consumo de trigo y otros granos que contienen gluten sin desarrollar síntomas característicos de AT y sin haber recibido un diagnóstico de EC (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020; Ontiveros et al., 2021). La estrategia anterior se vería muy favorecida si se implementan pruebas cutáneas de AT y marcadores serológicos de EC así como el genotipado celiaco. A pesar de los esfuerzos de distintos grupos por estimar la prevalencia de la SGNC, existe heterogeneidad entre los estudios epidemiológicos y esto complica hacer comparaciones justas entre estudios. En general, los datos disponibles muestran que este trastorno es más común que otros TACG y que se manifiesta mayormente en población adulta, con edad promedio de 40 años y con una relación 3:1 en mujeres y hombres (Reig-Otero, 2017; Castañeda Guillot, 2019).

### **2.3.1. Patogénesis**

La evidencia actual sugiere que la patogénesis de la SGNC involucra alteraciones en la permeabilidad intestinal, estimulación de la inmunidad innata y adaptativa, y cambios en la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, la

patogénesis de la SGNC no se ha dilucidado por completo. Hace algunos años, se consideraba que el gluten era el único causante del desarrollo de la enfermedad. Esta idea ha quedado descartada ya que existe evidencia suficiente acerca de la participación de otros componentes encontrados en los cereales en el desarrollo de la SGNC. Entre tales componentes se encuentran los oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables, inhibidores de amilasa y tripsina y la aglutinina (Mumolo et al., 2020). En este sentido, diversos autores declaran que la patogénesis de la SGNC es multifactorial y que esta puede variar de un paciente a otro contribuyendo uno o diversos componentes de los cereales a la aparición de los síntomas. No obstante, todavía se desconoce el rol específico de dichos componentes en la aparición de los síntomas en los casos de SGNC aunque son numerosos los esfuerzos de la comunidad científica por dilucidar los mecanismos que subyacen a este trastorno (Mansueto et al., 2019; Ortiz et al., 2017; Sharma et al., 2020).

### **2.3.2. Diagnóstico**

Actualmente, no hay biomarcadores sensibles y específicos disponibles para el diagnóstico de la SGNC. Así, los casos sospechosos de SGNC son aquellos en los cuales se ha descartado la presencia de EC, AT y otras enfermedades gastrointestinales relacionadas al consumo de trigo. En general, el diagnóstico de la SGNC consiste en evaluar la sintomatología del paciente durante una DLG y durante la reintroducción del gluten a la dieta (Sánchez & Verdú, 2019; Reig-Otero, 2017; Catassi et al., 2015).

Los criterios propuestos por los expertos de Salerno son los más aceptados por la comunidad científica para realizar el diagnóstico de la SGNC. Estos consisten en las dos fases siguientes: 1) Evaluar la sintomatología del paciente durante una DLG de al menos 6 semanas de duración y, 2) Evaluar la sintomatología del paciente al momento de reintroducir el gluten a la dieta (Catassi et al., 2015). Una disminución de los síntomas durante la DLG de al

menos 30% en comparación con los síntomas base es necesaria para proceder a la reintroducción del gluten a la dieta. La reintroducción del gluten debe realizarse a través de un reto oral doble-ciego placebo-controlado. Esta fase tiene una duración de 3 semanas y se divide en un reto oral con gluten y placebo de una semana cada uno, y un periodo de “lavado” entre retos para evitar síntomas fluctuantes o esporádicos. Al menos una diferencia del 30% de uno o tres síntomas principales entre el reto con gluten y placebo es necesaria para llegar a un diagnóstico de SGNC (Catassi et al., 2015).

Al momento, la limitante principal de esta estrategia de diagnóstico es la falta de un vehículo y un placebo estandarizados que sean indistinguibles sensorialmente uno del otro y que el vehículo cumpla con el contenido necesario de los componentes sospechosos de desencadenar la SGNC (Figueroa-Salcido et al., 2019).

#### **2.4. Dieta libre de gluten**

La dieta libre de gluten (DLG) es el único tratamiento eficaz para los TACG. La dieta implica no consumir trigo, centeno y cebada. Los pacientes pueden optar por una combinación de alimentos naturalmente libres de gluten y sustitutos sin gluten para preparar una variedad de alimentos. En el caso de la alergia al trigo, solamente se necesita excluir el trigo, y no otros cereales que contengan gluten (Bascañán et al., 2020).

Seguir una DLG puede ser un desafío por múltiples razones. Desde un punto de vista nutricional, puede existir un desequilibrio en la ingesta de nutrimentos. De hecho, diversos autores reportan que en la DLG hay un desequilibrio en la ingesta de macronutrientes y esto se ha atribuido a que los productos sin gluten son elaborados frecuentemente con un mayor contenido de carbohidratos y lípidos que sus contrapartes que contienen gluten. Por ejemplo, en el caso de la fibra, se ha informado que la DLG está asociada con una menor ingesta de fibra dietética (Theethira & Dennis, 2015). Por otra parte,

la ingesta de micronutrientes también se ve afectada. Deficiencias de vitaminas del complejo B, hierro, magnesio, zinc, calcio y selenio pueden presentarse en personas en DLG (Bascuñán et al., 2020).

Esto puede deberse a que existen regulaciones para la fortificación de la harina de trigo con micronutrientes y dichas regulaciones no son impuestas para otras harinas naturalmente libres de gluten, las cuales son la base para el desarrollo de productos libres de gluten (Bascuñán et al., 2020). Por estas razones, la DLG requiere la supervisión de un profesional capacitado quien debe orientar al paciente acerca de los beneficios y riesgos de apegarse a una DLG y supervisar la ingesta dietética (Bascuñán et al., 2020).

Llevar una dieta completamente libre de gluten es complicado. Según la Comisión del Codex Alimentarius, un alimento es definido como “libre de gluten” cuando este contiene una cantidad menor de 20 partes por millón de gluten y puede ser etiquetado como tal (Biesiekierski, 2017). Además, cantidades mayores a 20 partes por millón de gluten pueden encontrarse en productos etiquetados como libres de gluten debido a contaminaciones con gluten en algún proceso unitario durante su elaboración. Así mismo, la falta de conocimiento de la presencia del gluten en diversos platillos u alimentos o incluso productos que no declaran la presencia del gluten en el etiquetado nutrimental son factores que incrementan el riesgo de incumplir con la DLG (Biesiekierski, 2017; Silvester et al., 2016; Bascuñán et al., 2017).

A pesar de que la DLG es considerada un tratamiento para los TACG, hay un sector de la población con diagnóstico de algún TACG que no se apega a la DLG. Lo anterior puede atribuirse en buena medida a la baja disponibilidad y alto costo de los productos libres de gluten (Ontiveros et al., 2018). Contrariamente, la mayoría de quienes evitan el trigo/gluten en sus dietas no presentan reacciones adversas por su consumo y no lo hacen como un tratamiento sino motivados por un mejor control de peso y por la percepción

de que una DLG es más saludable que una convencional (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). Ciertamente, la evidencia científica ha mostrado que la DLG no aporta beneficios adicionales más allá de tratar los TACG (Lerner et al., 2019).

## **2.5. Encuesta**

La palabra encuesta se usa para describir un método de recopilación de información cuantitativa y/o cualitativa de una muestra de individuos de manera sistemática y organizada (de Leeuw, 2012).

Los estudios basados en encuestas dan la oportunidad de obtener datos epidemiológicos. Debe reconocerse que estos estudios no sustituyen a aquellos que se basan en criterios diagnósticos objetivos, pero generan información que permite dimensionar, en base a sintomatología y número de casos formalmente diagnosticados, la magnitud y relevancia de una enfermedad o de preferencia algunas enfermedades relacionadas entre sí. Particularmente, resulta complicado estimar a nivel poblacional la prevalencia de los TACG utilizando criterios diagnósticos objetivos. Lo anterior se debe principalmente a los altos costos que generaría el uso de reactivos para diagnóstico clínico por el laboratorio, la necesidad de la participación de recursos humanos altamente capacitados, la disponibilidad de equipo de diagnóstico especializado, y la falta de biomarcadores para el diagnóstico de la SGNC. Así, la encuesta como una estrategia de investigación epidemiológica es particularmente apropiada para evaluar a nivel poblacional tanto las tasas de prevalencia como el subdiagnóstico potencial de los TACG.

En línea con lo anterior, en el año 2015, Ontiveros, y colaboradores., desarrollaron y validaron un instrumento con el objetivo de estimar a nivel poblacional la prevalencia por auto-reporte de reacciones adversas sintomáticas al gluten oral y la adherencia a una dieta libre de gluten.

El proceso para su validación consistió en evaluar la claridad/comprensión del cuestionario obteniendo resultados de claro y comprensible y muy fácil de entender. Además, la consistencia de las respuestas de los encuestados mostraron un acuerdo casi perfecto y moderado para las secciones 1 y 2 del instrumento, respectivamente (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015).

Esta herramienta ha sido aplicada en distintos países latinoamericanos y los resultados destacan que las tasas de prevalencia de reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo son de alrededor del 4.5%-11.9% (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). Ciertamente, las estimaciones de prevalencia a base de encuestas tienden a ser sobreestimadas, pero generan información útil para dimensionar la magnitud de algunas enfermedades que ven comprometida su evaluación a nivel poblacional por la complejidad de su diagnóstico, la falta de recursos humanos o económicos, o porque no se cuenta con biomarcadores reconocidos para su diagnóstico.

En Chile, se han realizado esfuerzos para conocer la prevalencia de EC. Sin embargo, desde que concluyó la Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010 (Ministerio de Salud y Gobierno de Chile., 2009), no se cuenta con información adicional sobre las tasas de prevalencia de los TACG, ni de la adherencia a una DLG. Así, no se conoce el estado epidemiológico actual sobre los TACG ni de la adherencia a una DLG en la población chilena.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General**

Estimar la prevalencia por auto-reporte de reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo/gluten y de la adherencia a la DLG en una población adulta chilena.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Obtener la versión adaptada culturalmente de un cuestionario validado sobre los TACG y DLG y aplicarlo en una población adulta chilena .
- Levantar una encuesta poblacional y obtener una base de datos con las características demográficas y clínicas y de reacciones adversas sintomáticas a los alimentos de una población adulta chilena.
- Estimar las tasas de prevalencia por auto-reporte de los TACG y de adherencia a una DLG en una población adulta chilena.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1. Encuesta poblacional**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal mediante la aplicación de una encuesta autoadministrada en la ciudad de Santiago, Chile. Los encuestados fueron abordados en lugares públicos de recreación en puntos estratégicos de la ciudad, como a las afueras de centros comerciales con entradas al servicio del metro de la ciudad, plazas y parques públicos con afluencia de personas de distintos estratos socioeconómicos.

Los cuestionarios fueron aplicados con el apoyo de estudiantes de pregrado de la licenciatura en medicina quienes fueron capacitados para aplicar la encuesta y brindar asistencia a los encuestados en preguntas específicas. Los encuestadores se aseguraron de que los participantes llenaran completamente el cuestionario. Todos los datos fueron recopilados durante el periodo de Agosto-Octubre del año 2019.

El tamaño de muestra fue calculado considerando los siguientes parámetros: una prevalencia de los TACG del 10.0%, una población infinita, un intervalo de confianza de 95% y una precisión de 2.0%. Así, un tamaño de muestra de al menos 865 sujetos fue considerado representativo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: sujetos mayores de 18 años que supieran leer y escribir y que aceptaran firmar el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: sujetos que no respondieron el cuestionario en su totalidad o que no eran de nacionalidad chilena.

### **4.2. Cuestionario**

Se aplicó un cuestionario validado en español (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015). El cuestionario incluye preguntas sobre características clínicas y demográficas, reacciones adversas sintomáticas a los alimentos,

diagnóstico médico de alguno de los TACG y otras enfermedades, y adherencia a una DLG, entre otros cuestionamientos.

El cuestionario fue evaluado primeramente por investigadoras que forman parte del grupo de investigadoras del área de gastroenterología del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile para su adaptación cultural. Se realizaron las primeras modificaciones y posteriormente el instrumento se aplicó en las instalaciones del INTA para corroborar el entendimiento de este. El cuestionario adaptado culturalmente fue digitalizado y aplicado mediante el uso de un dispositivo electrónico **(Anexo 1)**.

El cuestionario consta de 2 secciones. La primera sección fue diseñada para sujetos que reportaron reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo/gluten. La segunda sección fue diseñada para aquellos que refirieron malestar tras el consumo de otros alimentos que no son elaborados con trigo/gluten. Los participantes que no declararon reacciones adversas sintomáticas al consumo de alimentos respondieron la sección 2 del instrumento con la excepción de algunas preguntas. Independientemente de la sección contestada, se recopilaron datos demográficos como edad, género, escolaridad y datos clínicos como los síntomas gastrointestinales y/o extraintestinales desencadenados tras el consumo del o los alimentos.

También se obtuvo información acerca de la frecuencia y tiempo de aparición de los síntomas referidos tras la exposición al o los alimentos sospechosos de desencadenar la sintomatología. Además, todos los encuestados respondieron preguntas relacionadas con la adherencia a una DLG.

#### **4.3. Criterios éticos**

Todos los participantes fueron informados de manera verbal y escrita sobre los objetivos del estudio, los datos personales solicitados y la utilización de éstos, la duración aproximada de la aplicación de la encuesta y sobre las

universidades participantes. En algunos casos se otorgó información adicional a solicitud de la o el encuestado. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio (**Anexo 2**), el cual fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Chile.

#### **4.4. Clasificación de los participantes**

Los individuos fueron clasificados en alguna de las siguientes definiciones: 1. reacción adversa a los alimentos, 2. reacción adversa al consumo de trigo/gluten (recurrente y no recurrente), 3. auto-reporte de sensibilidad al trigo/gluten, 4. diagnóstico médico de AT por auto-reporte, 5. diagnóstico médico de EC por auto-reporte, 6. diagnóstico médico de SGNC por auto-reporte, 7. auto-reporte de AT y 8. auto-reporte de SGNC de acuerdo a los criterios de la **Tabla 1** (Arámburo-Gálvez et al., 2020):

**Tabla 1.** Definiciones y criterios utilizados en el estudio.

<b>Definición</b>	<b>Criterio</b>
<b>Reacción adversa a los alimentos</b>	Síntomas desencadenados por alimentos (recurrentes + no recurrentes)
<b>Reacción adversa al gluten</b>	Síntomas desencadenados por trigo/gluten (recurrentes + no recurrentes)
<b>Sensibilidad al gluten (SR-GS)</b>	Síntomas recurrentes desencadenados por trigo/gluten + DLG
<b>SR-PD-EC</b>	Diagnóstico de EC + DLG
<b>SR-PD-SGNC</b>	Diagnóstico de SGNC + DLG
<b>SR-SGNC</b>	Sin diagnóstico de EC/AT + no SR-AT + SR-GS + DLG
<b>SR-PD-AT</b>	Diagnóstico de AT + DLG
<b>SR-AT</b>	Síntomas recurrentes desencadenados por trigo/gluten convincentes de alergia alimentaria

Acrónimos utilizados: SR-GS: Sensibilidad al gluten por auto-reporte, SR-PD-EC: Diagnóstico médico autoreportado de enfermedad celíaca, SR-PD-SGNC: Diagnóstico médico autoreportado de sensibilidad al gluten no celíaca, SR-SGNC: auto-reporte de sensibilidad al gluten no celiaca, SR-PD-AT: Diagnóstico médico autoreportado de alergia al trigo, SR-AT: auto-reporte de alergia al trigo.

#### **4.5. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software Graphpad Prism versión 8.0. Las variables categóricas se evaluaron con estadística descriptiva (números totales, porcentajes, razón de momios e intervalo de confianza (IC) del 95%). Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo. El análisis de coeficiente de correlación de Spearman se realizó con el software Graphpad Prism versión 8.0, considerando que un valor entre 0 y 1 es una correlación positiva, entre -1 y 0 una correlación negativa y 0 una correlación indeterminada. Las tasas de prevalencia fueron reportadas por cada 100 habitantes (IC del 95%) utilizando el software OpenEpi versión 3.03a.

## 5. RESULTADOS

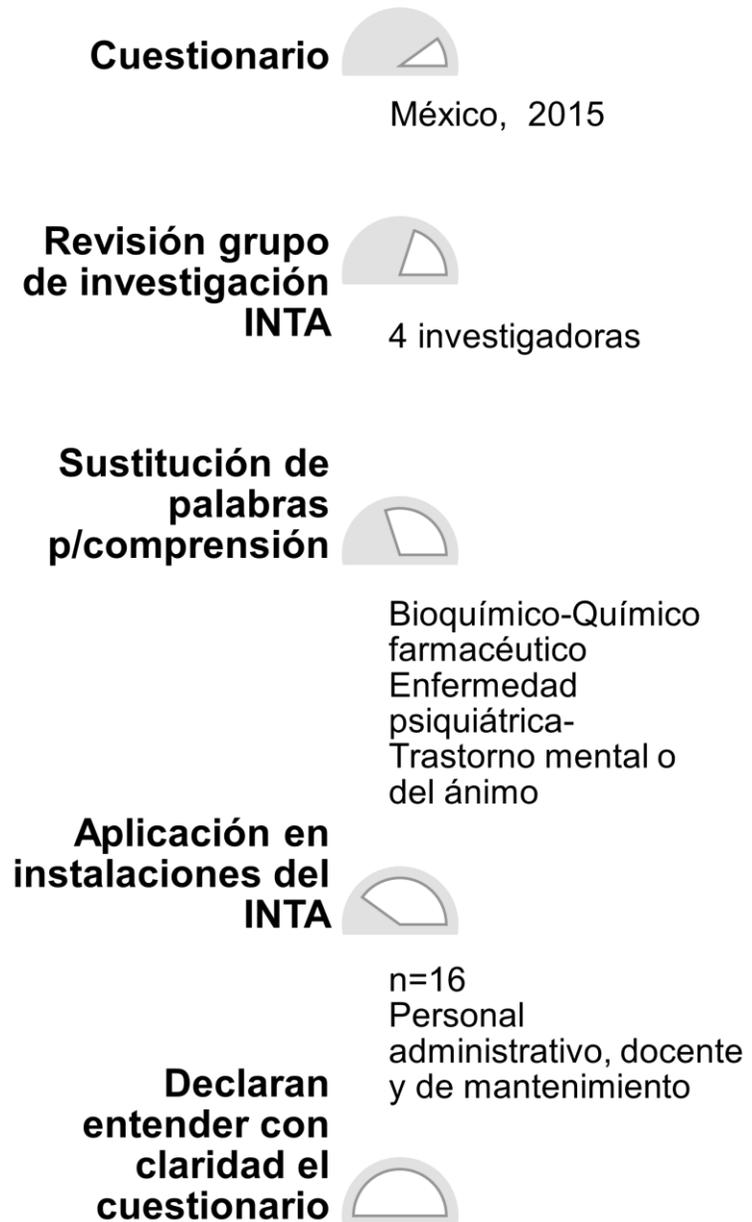
### 5.1. Adaptación cultural del cuestionario

Primeramente, la herramienta de trabajo fue evaluada por 4 investigadoras del grupo de trabajo del Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile para su adaptación cultural. Posteriormente, el cuestionario fue contestado por 16 personas que forman parte del personal docente, administrativo y de mantenimiento del INTA.

Cuando todas las personas declararon que podían entender el cuestionario con claridad, se consideró realizada la adaptación cultural. Se hicieron modificaciones mínimas. Algunas palabras se sustituyeron para la comprensión poblacional chilena, los cambios realizados fueron la sustitución de la palabra “Bioquímico” por “Químico farmacéutico” y “Enfermedad psiquiátrica” por “Trastorno mental o del ánimo” (**Figura 2**).

La herramienta ya ha sido utilizada y adaptada culturalmente para aplicarse en otras poblaciones de América Latina (Cabrera-Chávez et al., 2017; Ontiveros et al., 2018) incluyendo población Sudamericana (Cabrera-Chávez et al., 2016), y esto pudo influir para que no se requirieran grandes cambios para su adaptación cultural considerando la población Chilena.

**Figura 2.** Adaptación cultural del cuestionario (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015).

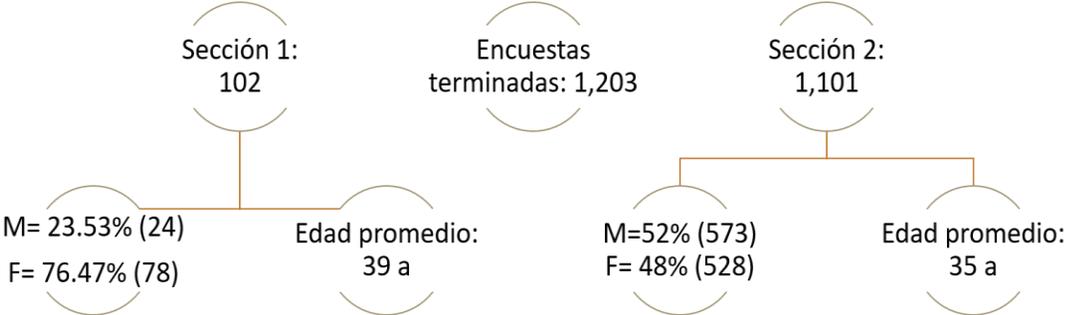


## 5.2. Características demográficas y clínicas

Se recolectaron 1210 encuestas de las cuales 7 no fueron terminadas. Así, 1203 encuestas fueron consideradas para la estimación de las tasas de prevalencia. Este tamaño de muestra es representativo de la población de estudio considerando un tamaño poblacional infinito, un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 2% (Pourhoseingholi et al., 2013). La proporción de hombres y mujeres fue de 49.6% y 50.4% respectivamente.

La sección 1 de la encuesta (reacciones adversas al consumo de gluten) quedó conformada por 102 sujetos con una edad promedio de 39 años y una proporción de hombres y mujeres de 23.53% y 76.47%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 3**).

**Figura 3.** Proporción de participantes que respondieron las secciones 1 y 2 de la encuesta.



a=años.

La sección 2 quedó constituida por 1,101 individuos con una edad promedio de 35 años y una proporción de hombres y mujeres de 52% y 48% respectivamente (**Figura 3**).

Las enfermedades con diagnóstico médico informadas con mayor frecuencia fueron las siguientes: síndrome de intestino irritable (19.2%), intolerancia a la lactosa (16.9%), enfermedades psiquiátricas (10.64%) y alergia alimentaria (8.0%) (**Tabla 2**). Estas enfermedades fueron reportadas en menor proporción en hombres que en mujeres (31.2%/56.8%), (35.5%/64.5%) (29.7%/70.3%) y (41.7%/58.3%) (49.6%/50.4%) (por orden de aparición, proporción hombres/mujeres).

**Tabla 2.** Características clínicas de los participantes.

<b>Afecciones clínicas diagnosticadas</b>	<b>% (M/F)*</b>	<b>N (M/F)*</b>
Género (M/F)	49.62/50.37	597/606
Sin alergia alimentaria	59.68(56.5/43.5)	718 (406/312)
Síndrome de intestino irritable	19.20 (26.9/73.1)	231 (62/169)
Colitis	4.16 (42/58)	50 (21/29)
Intolerancia a la lactosa	16.87 (35.5/64.5)	203 (72/131)
Enfermedades psiquiátricas	10.64 (29.7/70.3)	128 (38/90)
Intolerancia alimentaria	1.08 (46.2/53.8)	13 (6/7)
Alergia alimentaria	7.98 (41.7/58.3)	96 (40/56)
Desórdenes alimentarios	4.07 (42.9/57.1)	49 (21/28)
Enfermedades autoinmunes	4.90 (33.9/66.1)	59 (20/39)
Cáncer gastrointestinal	0.25 (33.3/66.7)	3 (2/1)

\*Porcentaje por género: M = Masculino; F = Femenino

### 5.3. Tasas de prevalencia

La prevalencia de reacciones adversas a los alimentos fue de 29.2% con una edad promedio de 36 años. En cuanto a las reacciones adversas al trigo/gluten, la prevalencia estimada fue de 8.5% mientras que la prevalencia de SR-GS fue de 1.25% con una edad promedio de 44 años. Las tasas de prevalencia de EC y AT fueron de 0.25% cada una y la prevalencia de SR-SGNC fue de 0.75%. La prevalencia de la adherencia a una DLG se estimó en 2.3% y para aquéllos que evitan consumir alimentos con trigo o gluten la prevalencia fue de 14.1% (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Estimaciones de tasas de prevalencia autoinformadas.

<b>Tasa de prevalencias auto-reportadas.</b>					
<b>Evaluación</b>	<b>(+) Casos</b>	<b>Promedio en años (rango)</b>	<b>Prevalencia por género (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>	<b>Prevalencia general (IC 95%)</b>
Reacción adversa a los alimentos	Total=351 M=131 F= 220	35.97 (18-90)	M 21.94 (18.68-25.48) F 36.303 (32.47-40.27)	<0.0001	29.18 (26.62-31.84)
Reacción adversa al trigo/gluten	Total=102 M= 24 F= 78	42.1 (18-90)	M 4.02 (2.593-5.923) F 12.87 (10.31-15.8)	<0.0001	8.48 (6.97-10.20)
Reacción adversa recurrente a los alimentos	Total= 195 M= 80 F= 115	33.88 (18-79)	M 13.40 (10.77-16.4) F 18.976 (15.93-22.33)	0.0098	16.20 (14.17-18.42)
(a) Reacción adversa recurrente al trigo/gluten (SR-GS)	Total= 15 M= 5 F= 10	44.27 (23-78)	M 0.837 (0.272-1.944) F 1.65 (0.749-3.014)	0.2989	1.25 (0.70-2.05)
(b) Enfermedad Celíaca	Total= 3 M= 0 F= 3	43 (28-68)	M 0.0 (0.0-0.61) F 0.495 (0.102-1.44)	0.2494	0.25 (0.05-0.73)
(c) Alergia al trigo	Total= 3 M= 2 F= 1	43 (33-62)	M 0.355 (0.04-1.205) F 0.165 (0.004-0.915)	0.6219	0.25 (0.05-0.73)
(d) SGNC	Total= 9 M= 3 F= 6	40.84 (23-78)	M 0.502 (0.103-1.462) F 0.990 (0.364-2.142)	<0.0001	0.75 (0.34-1.42)
Adherencia a la DLG	Total= 28 M= 10 F= 18	42.62 (18-87)	M 1.675 (0.806-3.059) F 2.97 (1.77-4.654)	0.1801	2.33 (1.55-3.35)
Evitan alimentos con trigo/gluten	Total= 170 M= 53 F= 117	36.68 (18-90)	M 8.877 (6.721-11.45) F 19.30 (16.24-22.68)	<0.0001	14.13 (12.21-16.23)

Como se muestra en la **Tabla 3**, la prevalencia de reacciones adversas a los alimentos fue casi 5 veces más alta que la de reacciones adversas al trigo/gluten (29.18% vs 8.48%). Las mujeres reportaron más comúnmente reacciones adversas a los alimentos en general y al consumo de trigo/gluten que los hombres ( $p < 0.05$ ). Similarmente, la proporción de mujeres que reportó evitar alimentos que contienen trigo/gluten fue mayor que la proporción de hombres en el presente estudio ( $p < 0.05$ ) (**Tabla 3**). La proporción general de quienes hacen todo lo posible por evitar el trigo/gluten de sus dietas fue de 14.13% (**Tabla 3**).

Con respecto a las otras evaluaciones realizadas en el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas por género (**Tabla 3**).

El análisis de riesgo mostró que los participantes que reúnen criterios para SR-SGNC tienen mayor riesgo de presentar trastornos autoinmunes (odds ratio = 5.054 (1.482-16.38)), otros desórdenes alimentarios (odds ratio = 4.097 (0.894-16.56)), colitis (odds ratio = 4 (0.873-16.14)) y alergia (odds ratio = 3.014 (0.892-9.557)) que quienes no reunieron dichos criterios (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Análisis de riesgo entre el grupo de sujetos sensibles al gluten (SR-GS) y los no sensibles al gluten (no-SR-GS).

Afecciones clínicas	SR-GS (n=15)		No-SR-GS (n=1188)		Odds Ratio (95% CI)
	%	n	%	n	
Género (masculino/femenino)	33.3/66.66	5/10	49.83/50.16	592/596	
Síndrome de intestino irritable	10.53	4	13.88	221	1.59 (0.55-5.12)
Intolerancia alimentaria	0	0	0.94	12	--
Alergia	6.52	3	7.1	91	3.01 (0.89-9.56)
Enfermedades psiquiátricas	8.7	4	9.36	120	3.24 (1.113- 9.527)
Cáncer gastrointestinal	0	0	0.23	3	-
Desórdenes alimentarios	4.35	2	3.35	43	4.10 (0.89-16.56)
Enfermedades autoinmunes	6.52	3	4.37	56	5.05 (1.48-16.38)
Colitis	4.35	2	3.43	44	4 (0.87-16.14)
Intolerancia a la lactosa	10.87	5	15.21	195	2.55 (0.96-6.90)

El análisis de riesgo en personas que cumplieron los criterios para reacciones adversas recurrentes al consumo de trigo/gluten y en aquéllos que auto-reportaron reacciones adversas recurrentes a otros alimentos (diferentes al trigo/gluten) arrojó que en aquéllos que cumplen los criterios para reacciones adversas recurrentes al trigo/gluten tienen un mayor riesgo en presentar desórdenes alimentarios (odds ratio= 4.77 (1.76-12.19)), enfermedades autoinmunes (odds ratio= 2.91 (1.18-7.10)), colitis (odds ratio= 2.29 (1.04-5.25)), enfermedades psiquiátricas (odds ratio= 2.16 (1.15-4.12)), síndrome de intestino irritable (odds ratio= 1.82 (1.05-3.22)) e intolerancia a la lactosa (odds ratio= 1.20 (0.68-2.19)). (**Tabla 5**)

**Tabla 5.** Análisis de riesgo entre el grupo de sujetos con reacciones adversas recurrentes al trigo/gluten y sujetos con reacciones adversas recurrentes a otros alimentos.

Afecciones clínicas	Reacción recurrente trigo/gluten (n=73)		Reacción recurrente otros alimentos (n=195)		Odds Ratio (95% CI)
	%	n	%	n	
	Género (masculino/femenino)		15/58		
Síndrome de intestino irritable	41.10	30	27.69	54	1.82 (1.05-3.22)
Intolerancia alimentaria	1.37	1	2.05	4	0.66 (0.54-4.11)
Alergia	16.44	12	19.49	38	0.81 (0.41-1.66)
Enfermedad psiquiátrica	27.40	20	14.87	29	2.16 (1.15-4.12)
Cáncer gastrointestinal	0	0	0.51	1	0 (0-24.04)
Desórdenes alimentarios	15.07	11	3.59	7	4.77 (1.76-12.19)
Enfermedad autoinmune	12.33	9	4.62	9	2.91 (1.18-7.10)
Colitis	15.07	11	7.18	14	2.29 (1.04-5.25)
Intolerancia a la lactosa	31.51	23	27.69	54	1.20 (0.68-2.19)

## **5.5. Diagnóstico de trastornos relacionados con el consumo de trigo/gluten**

Las 3 personas que informaron un diagnóstico médico de EC reportaron que fueron diagnosticadas por un gastroenterólogo, de las 2 personas con diagnóstico médico de AT, 1 de ellas reportó haber sido diagnosticada por un médico general y la otra por un gastroenterólogo. En el caso de las 3 personas con diagnóstico médico de SGNC, 1 reportó haber sido diagnosticado por un médico internista, 1 por un gastroenterólogo y 1 por un “bioregulador”. Siete de las 8 personas que informaron diagnóstico médico fueron del género femenino (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Características de quienes declararon tener diagnóstico médico de trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten.

<b>ID</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>Patología</b>	<b>Diagnosticado por</b>	<b>DLG</b>
1	33	Mujer	EC	Gastroenterólogo	Si
205	68	Mujer	EC	Gastroenterólogo	Si
1018	28	Mujer	EC	Gastroenterólogo	Si
225	33	Hombre	AT	Médico general	Si
1073	62	Mujer	AT	Gastroenterólogo	Si
530	78	Mujer	SGNC	Médico internista	Si
934	26	Mujer	SGNC	Gastroenterólogo	Si
1041	25	Mujer	SGNC	Bioreguladora	Si

Acrónimos utilizados: EC: enfermedad celíaca; AT: alergia al trigo; SGNC: sensibilidad al gluten no celíaca.

## **5.6. Riesgo de desarrollar trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten**

La evaluación del riesgo de desarrollar trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten se realizó considerando la historia familiar y la edad. El análisis de riesgo entre los individuos que reportaron tener reacciones adversas al consumo de trigo/gluten y tener un familiar con EC arrojó que quienes informaron tener familiares con EC tienen un mayor riesgo de presentar GS (OR=5.441 (0.372-46.99)) y de reunir criterios para SGNC (OR= 74.5 (4.60-665.3)). (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Análisis de riesgo entre trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten y tener familiares con EC.

<b>Criterio/patología</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>p</b>
<b>SG recurrentes/no recurrentes</b>	5.441	0.372-46.99	0.2336
<b>SR-PD-EC</b>	0	0 - 659.8	>0.9999
<b>SGNC</b>	74.5	4.60 - 665.3	0.022*
<b>AT</b>	0	0 - 659.8	>0.9999

Acrónimos utilizados: OR: Odds Ratio; IC: índice de confianza, SG: sensibilidad al gluten; SR-PD-EC: auto-reporte de diagnóstico médico de enfermedad celíaca; SGNC: sensibilidad al gluten no celiaca; AT: alergia al trigo

En lo que respecta al riesgo por edad, este análisis se realizó entre los grupos de 18 a 38 años y  $\geq 39$  años de edad, en línea con estudios previos (Cabrera-Chávez et al., 2017; Ontiveros et al., 2018). Los resultados mostraron que no existe mayor riesgo de desarrollar trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten conforme incrementa la edad. Al realizar un análisis de riesgo de presentar reacciones adversas recurrentes al consumo de trigo/gluten estratificado por edad, no se encontró mayor riesgo (OR= 0.75 (0.29-1.88)). (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Análisis de riesgo entre reacciones adversas recurrentes por el consumo de trigo/gluten estratificado por edad.

	<b>RATR</b>	<b>RATNR</b>	<b>OR</b>	<b>IC</b>	<b>P</b>
<b>18-38 AÑOS</b>	42	18			
<b>&gt;39 AÑOS</b>	31	10	0.75	0.29-1.88	0.652

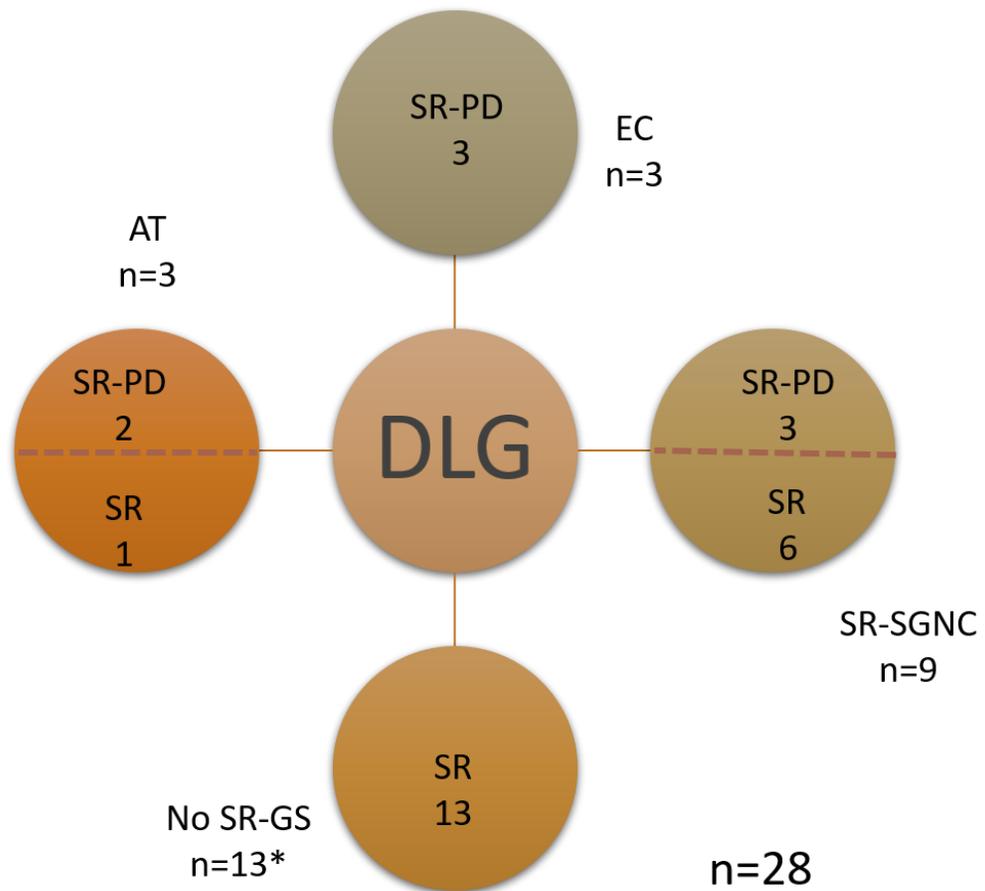
Acrónimos utilizados: RATR: reacciones adversas al trigo/gluten recurrentes; RATNR: reacciones adversas al trigo/gluten no recurrentes; OR: Odds Ratio; IC: índice de confianza.

### **5.7. Características de encuestados que reportaron seguir una dieta libre de gluten**

El 42.9% (n=12) de quienes informaron llevar una DLG (n=28) no reportó reacciones adversas al consumo de trigo/gluten y el 64.7% (n=110) de los que informaron que evitan consumir alimentos con trigo/gluten no reportaron reacciones adversas al consumo de trigo.

En cuanto a los encuestados que reportaron llevar una DLG (n = 28), solo 3 reunieron criterios para SR-PD-EC, 2 para SR-PD-AT, y 3 para SR-PD-SGNC (**Figura 4**).

**Figura 4.** Características de los individuos que siguen la DLG.



Acrónimos utilizados: SR: Auto-Reporte; SR-PD: Auto-Reporte de Diagnóstico Médico; DLG: Dieta Libre de Gluten; SR-SGNC: Auto-reporte de Sensibilidad al Gluten No Celiaca; No SR-GS: Sin Sensibilidad al Gluten por Auto-Reporte.

\*1 encuestado no cumplió con los criterios de sensibilidad al gluten debido a que reportó que los síntomas atribuidos al consumo de gluten se presentan ocasionalmente.

Estratificado por edades, el grupo  $\geq 39$  años de edad reportó con mayor frecuencia llevar una DLG y evitar el consumo de alimentos con trigo/gluten que el grupo  $\leq 38$  años de edad. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos ( $p > 0.05$ ) (**Tabla 9**).

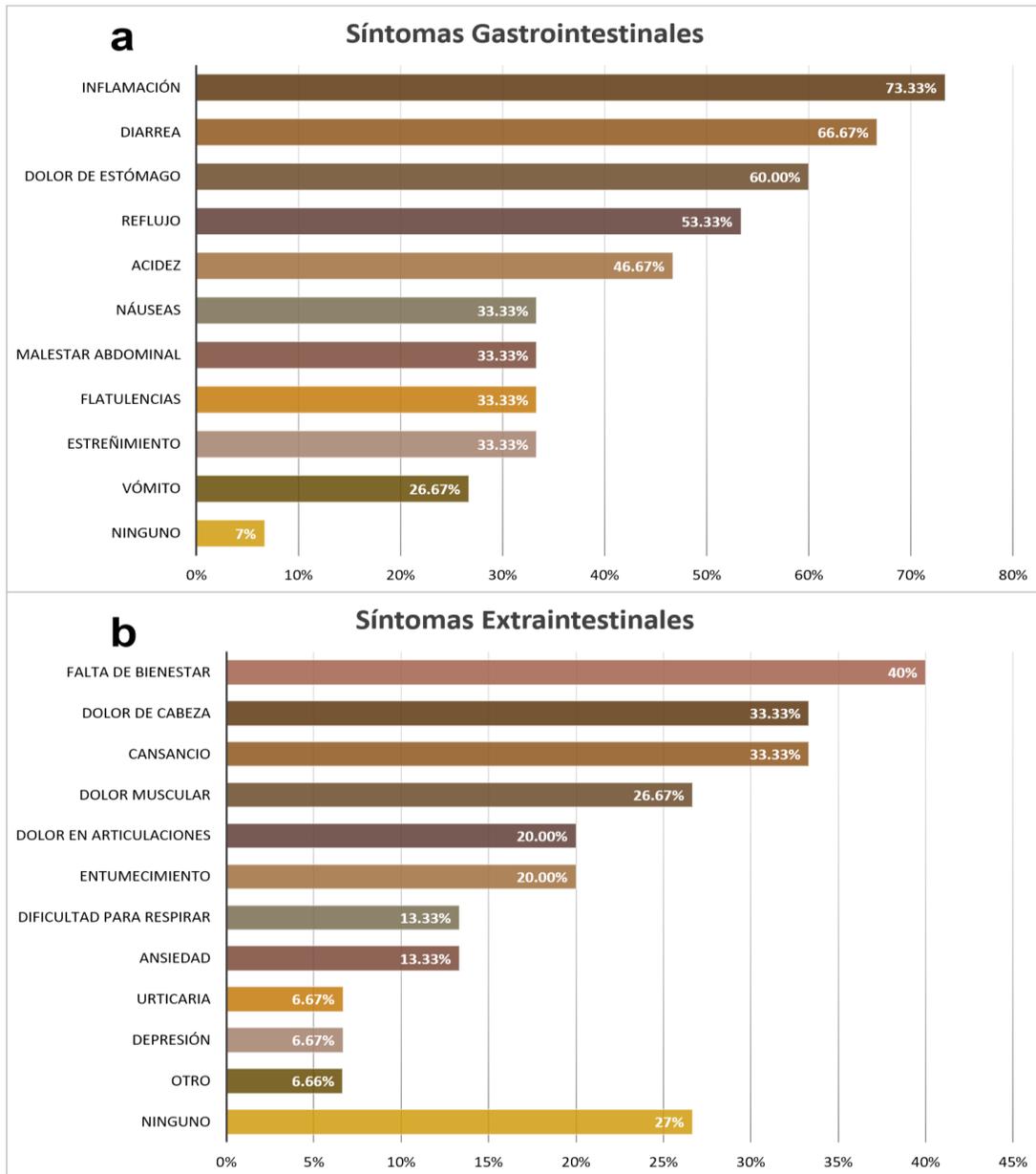
**Tabla 9.** Tasas de prevalencia de adherencia a una DLG y reducción del consumo de alimentos que contienen trigo/gluten estratificadas por edad (años).

	<b>18-38 años (n=792)</b>	<b>&gt;39 años (n=411)</b>	<b>p</b>
Adherencia a la DLG	1.89% (1.064-3.105; 95% CI)	3.16% (1.695-5.348; 95% CI)	0.225
Evitan el consumo de alimentos con trigo/gluten	13.13% (10.86- 15.68; 95% CI)	16.06% (12.64- 19.97; 95% CI)	0.19

## **5.8. Síntomas gastrointestinales y extraintestinales desencadenados tras la ingesta de gluten en casos de SR-GS**

Quince individuos reportaron sensibilidad al gluten. Los 15 casos reportaron síntomas gastrointestinales recurrentes y 12 de ellos síntomas extraintestinales. Los síntomas gastrointestinales mayormente reportados fueron inflamación estomacal (73.33%), diarrea (66.67%), dolor de estómago (60%), y reflujo (53.33%) (**Figura 5a**). Los síntomas extraintestinales reportados con mayor frecuencia fueron la falta de bienestar (40%), dolor de cabeza (33.33%), cansancio (33.33%), y dolor muscular (26.67%). (**Figura 5b**).

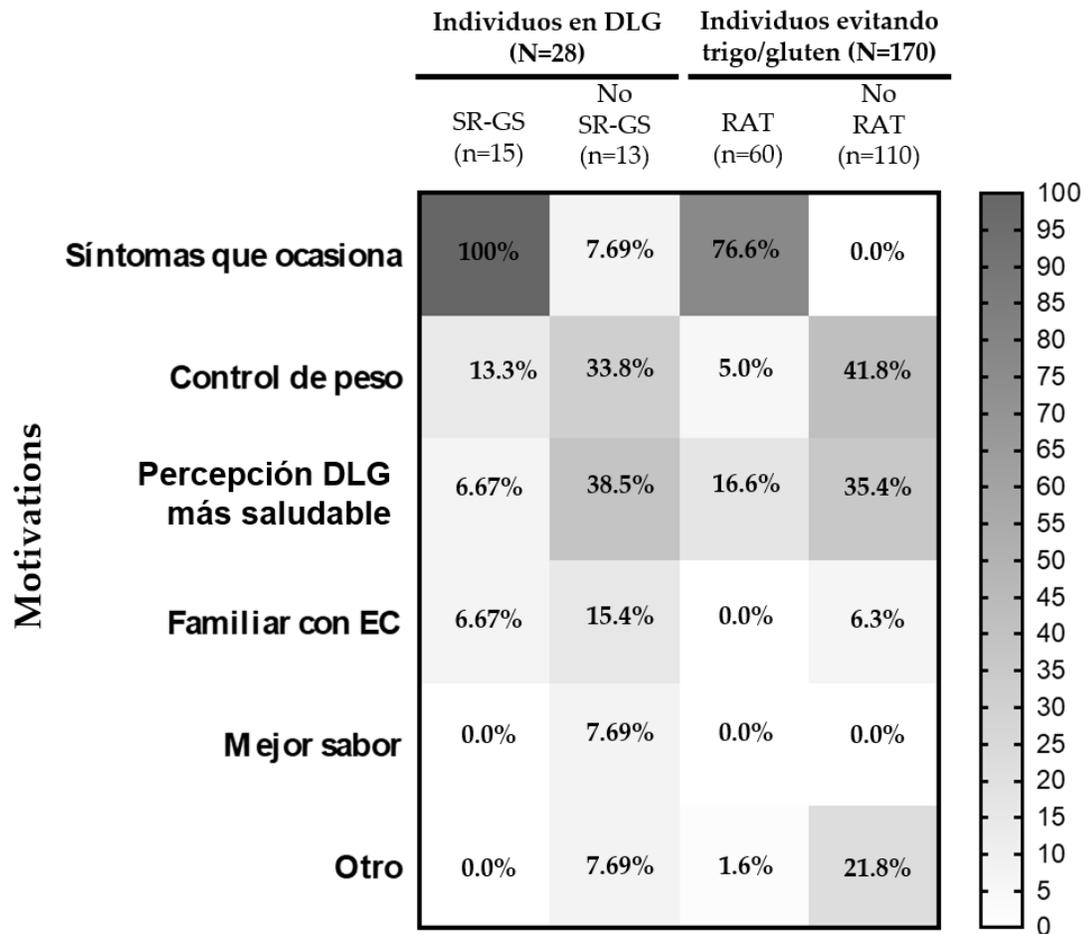
**Figura 5.** Frecuencia de síntomas en individuos con SR-GS. a) Frecuencia de síntomas gastrointestinales (n=15), b) Frecuencia de síntomas extraintestinales (n=12).



\*Los participantes podían reportar más de un síntoma.

Del total de participantes (n=1,203), 28 (2.33%) individuos reportaron llevar una DLG, pero solo 15 (53.57%) de estos 28 cumplieron los criterios para SR-GS. En el presente estudio, las principales motivaciones para llevar una DLG entre los casos de SR-GS fueron los síntomas provocados por el consumo de trigo/gluten (100%) y el control de peso (13.33%) (**Figura 6**). Notablemente, más de la mitad (53.33%) de los casos de SR-GS informaron que ningún profesional de la salud les instruía la DLG poniendo en riesgo la ingesta de algunos micronutrientes como hierro y ácido fólico. Otros informaron que la DLG era instruida por un nutricionista (33.33%) o un gastroenterólogo (20%).

**Figura 6.** Motivaciones para llevar una DLG entre los individuos que reunieron y no reunieron criterios para SR-GS y los que evitan el trigo/gluten de la dieta y desarrollan o no reacciones adversas al consumo de trigo/gluten.



Acónimos usados: RAT, Reacción adversa al consumo de trigo/gluten; DLG, Dieta libre de gluten; EC, Enfermedad celiaca.

Entre aquéllos que no cumplieron los criterios para SR-GS, las motivaciones más reportadas para llevar una DLG fueron la percepción de que la DLG es más saludable (38.46%) y el control de peso (30.77%) (**Figura 6**). En estos casos, el 46.15% informó llevar la DLG por ellos mismos, el 30.77% informó ser asesorado por un nutricionista y el 23% por un médico general.

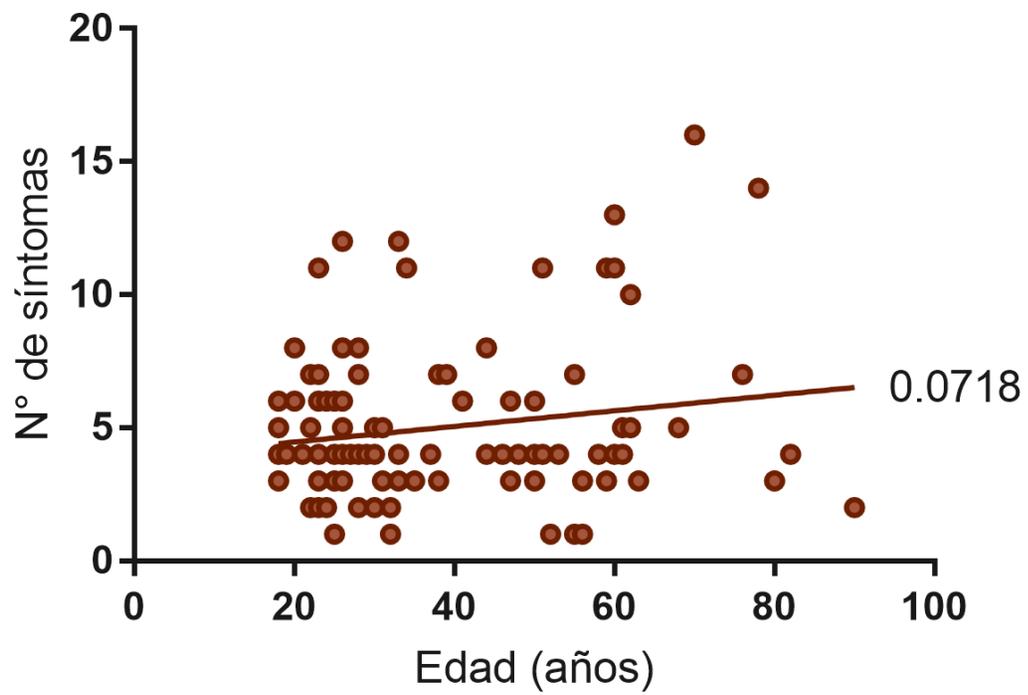
En cuanto a los sujetos que refirieron hacer todo lo posible por evitar el consumo de trigo/gluten (n=170; 15.4%), solo 60 (35.3%) de ellos reportaron síntomas ocasionados por el consumo de trigo/gluten. En este grupo, las motivaciones más frecuentemente reportadas fueron: los síntomas que les provoca el consumir trigo/gluten (76.7%), la percepción de que la DLG es más saludable (16.7%) y el control de peso (5%) (**Figura 6**).

Entre quienes no reportaron reacciones adversas al consumo de trigo/gluten, las principales motivaciones para llevar una DLG fueron el control de peso (41.8%), la percepción de que es una dieta más saludable (35.5%) y por tener un familiar con EC (6.4%) (**Figura 6**).

### **5.9. Asociación entre la edad y el número de síntomas en quiénes auto-reportaron reacciones adversas al consumo de trigo/gluten**

El análisis de correlación de Spearman no mostró una correlación entre la edad y el número de síntomas desencadenados tras el consumo de trigo/gluten ( $r= 0.0178$ ), ya que este valor de correlación se acerca al parámetro considerado como indeterminado ( $r= 0.0$ ) **Figura 7**. Con lo cual se puede inferir que la edad no es un indicativo para la cantidad de síntomas a presentar.

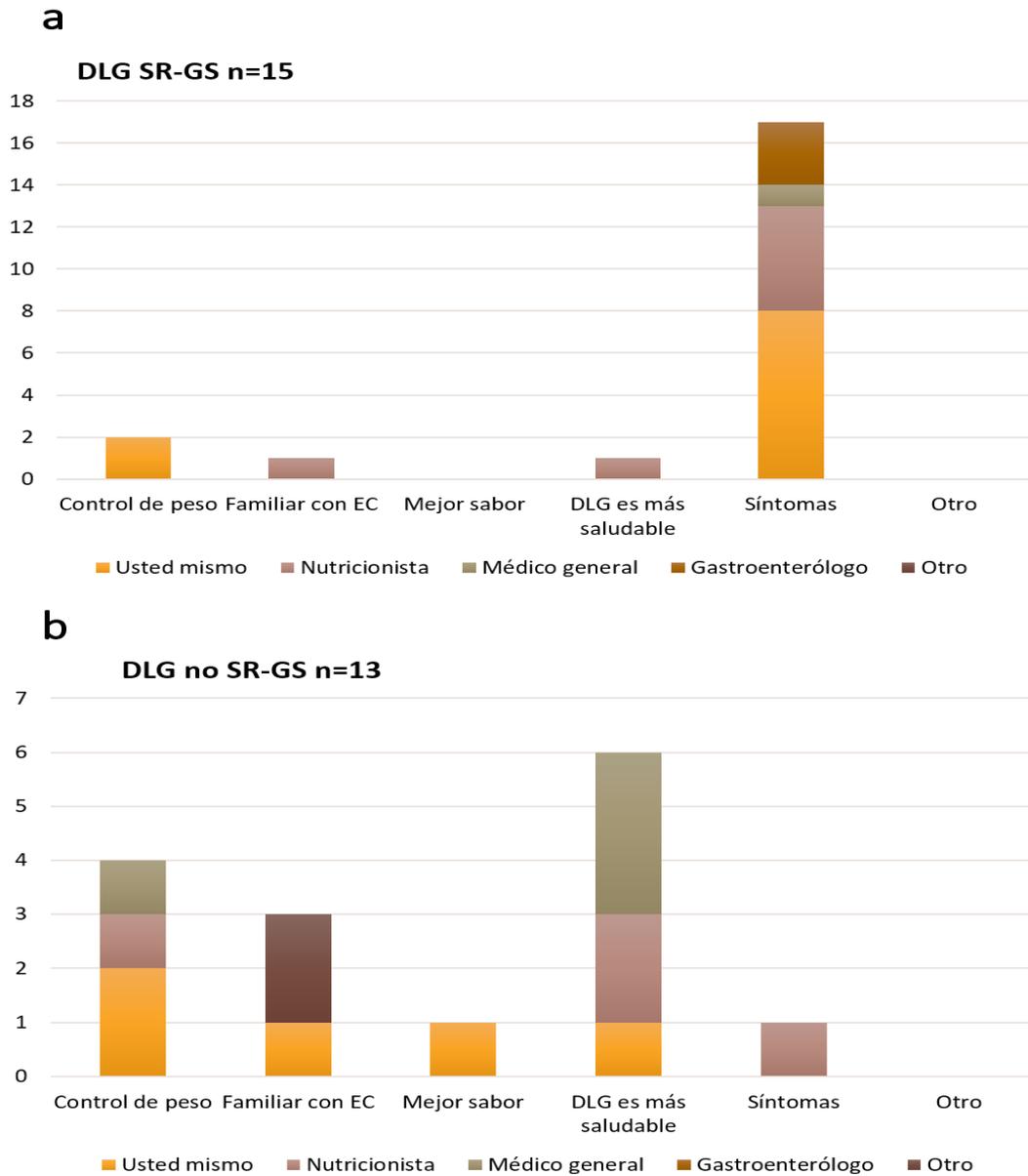
**Figura 7.** Correlación entre la edad y el número de síntomas en quienes reportan reacción adversa al consumo de trigo/gluten.



### **5.10. Instrucción para llevar una dieta libre de gluten**

Con respecto a quién los instruía para llevar una DLG, el 56.25% de los participantes con SR-GS reportó que ellos mismos se instruían la dieta, el 31.25% informó que estaban siendo asesorados por un nutricionista, y el 18.8% por un gastroenterólogo (**Figura 8a**). Mientras que entre los individuos no SR-GS, el 41.7% dijo que ellos mismos se instruían la dieta, el 33.3% informó que estaban siendo asesorados por un nutricionista y el 25% por un médico general (**Figura 8b**).

**Figura 8.** Instrucción para llevar una dieta libre de gluten y motivaciones. a. Sujetos con DLG que cumplen criterios para SR-GS. b. Sujetos con DLG que no cumplen criterios para SR-GS.



Acronimos utilizados: DLG: dieta libre de gluten; SR-GS: auto-reporte de sensibilidad al gluten; EC: enfermedad celíaca

## 6. DISCUSIÓN

Las proporciones de quienes contestaron la sección 1 de la encuesta (reacciones adversas al consumo de trigo/gluten en este estudio son similares a las reportadas en otros países Latinoamericanos como México (31.3% y 68.8%), Colombia (30.2% y 69.8%), Argentina (23.1% y 76.9%) y El Salvador (40% y 60%) (proporciones de hombres y mujeres, respectivamente) (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018), lo cual refleja que en Latinoamérica las mujeres manifiestan en mayor medida desarrollar reacciones adversas al consumo de trigo/gluten que los varones.

Como se mostró en el presente estudio, las mujeres autoreportaron más comúnmente reacciones adversas a los alimentos en general y al consumo de trigo/gluten, esto como en estudios similares realizados en otros países Latinoamericanos como México, Colombia, Argentina y Brasil, donde se reportó que las reacciones adversas al trigo/gluten son significativamente mayor en mujeres que en hombres ( $p < 0.05$ ) (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). En población salvadoreña no se reportaron diferencias significativas por género en cuanto a las reacciones adversas al trigo/gluten, pero el género femenino declaró con mayor frecuencia que evita el trigo o gluten en sus dietas ( $p < 0.05$ ) (Ontiveros et al., 2018).

La proporción de mujeres que reportó evitan alimentos con trigo/gluten fue significativamente mayor que la proporción de hombres, asemejándose a lo reportado en otros estudios basados en encuestas realizados en población Francesa y otros países Latinoamericanos (México, Colombia, el Salvador y Brasil), los cuales reportaron diferencias significativas con respecto al género en cuanto a evitar alimentos con contenido de trigo/gluten (Perrin et al., 2019;

Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020).

La proporción general de quienes evitan el trigo/gluten de sus dietas (14.13%) se encuentra en línea con lo reportado en estudios basados en encuesta realizados en Latinoamérica (8.3%-17.2%) (Cabrera-Chávez et al., 2016; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020).

Las proporciones generales de EC (0.25%) y AT (0.25%) se encuentran en línea con lo reportado en países latinoamericanos (0%-0.58% para EC y 0.33%-0.79 para AT), mientras que las proporciones de quienes siguen una DLG (2.32%) y cumplen criterios para SR-SGNC (0.75%) fueron menores que lo reportado en dichos estudios latinoamericanos (3.7%-7.48% para DLG y 0.97%-6.28% para SR-SGNC) (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015; Cabrera-Chávez et al., 2016, 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). En general, los resultados confirman que el género femenino presenta con mayor frecuencia reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo o gluten y que el género femenino más que el masculino evita el trigo o gluten en sus dietas, esto en concordancia con datos obtenidos en población canadiense, los cuales muestran que las mujeres tienen 2 veces más probabilidades de informar que llevan una DLG que los varones (OR: 2.08) (Mudryj et al., 2021).

A diferencia de otros países Latinoamericanos como México y Colombia donde las tasas de prevalencia de EC fueron de 0.08% y 0.0%, respectivamente, en Santiago de Chile la prevalencia autoinformada de EC fue de 0.25%. Esta tasa de prevalencia es menor a la esperada según lo reportado en estudios de metaanálisis (0.6-1.0%), pero sugiere que el subdiagnóstico de EC en Santiago de Chile no es tan marcado como en otros países Latinoamericanos. Lo anterior puede deberse a que los profesionales de la salud han cobrado mayor conciencia sobre los TACG quizá influenciados por

medidas como la realización de pruebas de cribado para detectar posibles casos de EC en una encuesta nacional de salud (Ministerio de Salud y Gobierno de Chile., 2009).

Al hacer el análisis de riesgo se encontró que quienes cumplieron los criterios para SR-SGNC tienen un mayor riesgo de presentar trastornos autoinmunes, otros desórdenes alimentarios, colitis y alergia y particularmente, las enfermedades autoinmunes son de las comorbilidades que en mayor medida se han asociado con los trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten (Kim et al., 2019).

De acuerdo con lo reportado sobre el diagnóstico de trastornos relacionados al consumo de trigo/gluten, todos los diagnósticos fueron realizados por especialistas (gastroenterólogos, médicos generales, médicos internistas), solo un participante con SGNC reportó haber sido diagnosticado por un “bioregulador”. Esto es un indicador de que en Chile hay un conocimiento adecuado sobre el manejo de estos trastornos, ya que, con excepción de 1 persona, todos fueron diagnosticados por un especialista indicado para estos trastornos a diferencia de lo reportado en otros estudios realizados en países de Latinoamérica, como es el caso de El Salvador y Paraguay, donde se reportó coexistencia de SGNC con AT y EC y diagnósticos realizados por médicos homeopáticos, dietistas, pediatras, profesores, endocrinólogos y dermatólogos (Ontiveros et al., 2018, 2021).

Cuando se hizo el análisis de riesgo entre quienes reportaron reacciones adversas al consumo de trigo/gluten y tener un familiar con EC, se encontró que quienes reportaron tener familiares con EC tienen un mayor riesgo de presentar SG de manera recurrente o no recurrente. Esto es similar a lo mostrado en una revisión sistemática donde se encontró que 136 (15,7%) de 867 pacientes con SGNC, identificados en cuatro estudios, tenían antecedentes familiares de EC. Los familiares de primer grado de los pacientes

con EC representan un grupo de alto riesgo de SGNC, ya que una proporción significativa de ellos reportan síntomas gastrointestinales, neurológicos, dermatológicos inducidos por la ingestión de gluten en ausencia de criterios diagnósticos que coincidan con la EC (Molina-Infante, et al., 2015; Volta U., et al 2018).

De acuerdo a lo reportado en el presente estudio, casi el 43% de quienes reportaron llevar una DLG y casi el 65% de quienes evitan consumir trigo/gluten, no reportó tener reacciones adversas tras su consumo. Otros estudios en población Latinoamericana también muestran que más del 40% de quienes llevan una DLG no desarrollan reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo/ gluten. En población del Norte de México, el 93% de quienes se adhieren a una DLG no desarrollan reacciones adversas al trigo/gluten (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015), mientras que en la población colombiana solo el 18% de quienes siguen la DLG desarrollan reacciones adversas recurrentes tras el consumo de trigo/gluten y solo el 24% de los que hacen todo lo posible por evitar el trigo/gluten de sus dietas desarrollan reacciones adversas a estos alimentos (Cabrera-Chávez et al., 2016). En población argentina, sólo el 28.5% de quienes se adhieren a la DLG declararon hacerlo para evitar síntomas desencadenados por el consumo de gluten (Cabrera-Chávez et al., 2017). En población salvadoreña, más del 70% de las personas que llevan una DLG y más del 80% de las que evitan alimentos que contengan trigo/gluten no informaron desarrollar reacciones adversas sintomáticas tras el consumo de trigo/gluten (Ontiveros et al., 2018). Similarmente, en población brasileña, la mayoría (68%) de quienes auto-reportaron adherirse a una DLG no reportaron desarrollar reacciones adversas sintomáticas tras el consumo de trigo/gluten (Arámburo-Gálvez et al., 2020). En general, los datos del presente estudio soportan la noción de que una proporción alta (>40%) de la población Latinoamericana que evita el

trigo/gluten o lleva una DLG lo hace por “elección” y no como un tratamiento por desarrollar reacciones adversas sintomáticas por su consumo.

Al estratificar por edad la adherencia a la DLG, se mostró que el grupo  $\geq 39$  años reportó mayor frecuencia en llevar una DLG y evitar el consumo de alimentos con trigo/gluten que el grupo de edad  $\leq 38$  años, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esto es similar a lo reportado en estudios realizados en México (Ontiveros, López-Gallardo, et al., 2015), el Salvador (Ontiveros et al., 2018) y Brasil (Arámburo-Gálvez et al., 2020), aunque en estos países si se presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). En general, los resultados del presente y de otros estudios muestran que, la mayor proporción de personas en una DLG se encuentra en aquellas que superan los 38 años. Debemos reconocer que nuestro estudio y los mencionados con anterioridad al ser descriptivos de corte transversal reflejan lo que ocurre solo en un momento en el tiempo y se necesitan evaluaciones posteriores en las poblaciones de estudio para conocer la tendencia a seguir una DLG conforme a la edad.

En cuanto a lo reportado sobre los síntomas desencadenados tras el consumo de trigo/gluten, se encontró que los síntomas gastrointestinales mayormente reportados fueron la inflamación estomacal, diarrea, dolor de estómago y reflujo; mientras que los síntomas extraintestinales más comúnmente reportados fueron la falta de bienestar, dolor de cabeza, cansancio y dolor muscular. En su conjunto, la sintomatología declarada es similar a la reportada en distintos países de Latinoamérica, por ejemplo, la inflamación estomacal fue de los principales síntomas reportados en México (83%), Colombia (60%), Argentina (70%), el Salvador (61%) y Brasil (40%), mientras que la diarrea fue de los principales síntomas reportados en el Salvador (36.4%). El dolor de estómago fue reportado comúnmente en México (44.4%), Argentina (46%), el Salvador (51.22%), y en Brasil (47.3%) y el reflujo fue reportado por una proporción considerable de la población colombiana

(51%), salvadoreña (41.5%) y brasileña (44.7%). En cuanto a los síntomas extraintestinales, la falta de bienestar fue reportada por una proporción considerable de la población argentina (44.4%) y salvadoreña (31.4%). El dolor de cabeza fue reportado por el 35% de la población mexicana y colombiana y el 31% de la salvadoreña. En Brasil, el dolor de cabeza fue el síntoma extraintestinal reportado con mayor frecuencia (58.3%). El cansancio fue el síntoma más reportado en México (38.7%) y Argentina (55.6%) y el segundo más reportado en Colombia (30%), el Salvador (31.4%) y Brasil (33.3%). Estos síntomas también son similares a los reportados por Potter et al., 2020 en un estudio realizado en Australia. En dicho estudio los principales síntomas reportados fueron inflamación estomacal (71%), distensión abdominal (82.45%), fatiga (51.28%) y dolor abdominal (46.25%). En general, la sintomatología relacionada a los TACG es muy diversa y poco específica requiriéndose de una anamnesis especialmente dirigida para soportar la sospecha clínica de este tipo de trastornos. Debido a la gran heterogeneidad del cuadro clínico de los TACG, el profesional de la salud debe conocer a detalle estos trastornos, ya que debe atribuir que las manifestaciones clínicas observadas en el paciente son causadas por el consumo de alimentos que contienen trigo/gluten. Sin embargo, la carencia en el conocimiento para la detección de estos trastornos ha sido bastante documentada (Jinga et al., 2018).

Del total de participantes solo el 2.3% reportaron llevar una DLG y de este 2.3% casi el 54% cumplieron los criterios para SR-GS. Estos resultados coinciden con lo reportado en un estudio basado en encuesta realizado en Paraguay en el cual solo el 49.4% de los participantes que autoinformaron llevar una DLG cumplieron los criterios para SR-GS (Ontiveros et al., 2021).

Las principales motivaciones autoreportadas para seguir la DLG entre los casos de SR-GS fueron los síntomas provocados por el consumo de trigo/gluten y el control de peso, encontrando que más de la mitad no eran

instruidos por ningún profesional de la salud, mientras que quienes no cumplieron los criterios para SR-GS autoinformaron mayormente como motivación para llevar una DLG fue la percepción de que es una dieta más saludable y el control de peso, de estos más del 45% informó no ser instruido por ningún profesional de la salud. Estos datos están en línea con lo reportado en tres países de Latinoamérica (Argentina, el Salvador y Brasil) en los cuales los síntomas ocasionados por el consumo de alimentos con trigo/gluten fueron la principal motivación para llevar una DLG (Cabrera-Chávez et al., 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020) y por el hecho de que en esos tres países una proporción considerable de personas en DLG (>40%) siguen la dieta sin el consejo de un profesional de la salud.

En cuanto a las motivaciones entre los sujetos que reportaron hacer todo lo posible por evitar el consumo de trigo/gluten, las motivaciones principales fueron los síntomas ocasionados tras el consumo de trigo/gluten, la percepción de que la DLG es más saludable y el control de peso. Estos resultados están en línea con estudios realizados en otros países Latinoamericanos (Argentina, Brasil, El Salvador) (Cabrera-Chávez et al., 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). Similarmente, en población australiana, las principales motivaciones para excluir de la dieta el trigo/gluten de manera parcial o total en personas SR-SGNC fueron razones de salud (53.2%), síntomas abdominales (38.9%) y control de peso (34.5%) (Potter et al., 2020).

Mientras que en quienes no reportaron reacciones adversas tras el consumo de trigo/gluten, las motivaciones mayormente reportadas fueron el control de peso, la percepción de que es una dieta más saludable y por tener un familiar con EC. Otros estudios en población francesa mostraron que las personas sin EC evitan el consumo de trigo/gluten motivados por una percepción de comodidad física y bienestar y/o de un impacto positivo en la

salud a largo plazo. Otros motivos incluyeron el sabor de los productos libres de gluten o el desarrollo de alguna alergia o intolerancia (Perrin et al., 2019).

Es importante destacar que en el presente estudio el 64.7% de quienes evitan el consumo de trigo/gluten de sus dietas son sujetos que no reportaron el desarrollo de reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo/gluten. Un escenario similar ha sido reportado en población estadounidense que no tiene la necesidad médica de seguir una DLG. En dicha población, el apego a un régimen dietario libre o reducido en gluten se triplicó entre 2009-2010 y 2013-2014 (Lerner et al., 2019). Al momento, no se cuenta con la información necesaria para realizar estimaciones de un posible incremento o decremento en el apego a una DLG en los países de América latina. Así, posteriores estudios que evalúen la prevalencia de las reacciones adversas sintomáticas al consumo de trigo/gluten y de la adherencia a una DLG soportarán o no la noción de que la exclusión del gluten de la dieta se ha vuelto más popular con el paso del tiempo en la población Latinoamericana.

En relación con la instrucción para llevar una DLG, en el caso de los participantes con SR-GS, más del 50% reportó llevarla por ellos mismos, el 31% por un nutricionista y casi el 20% por un gastroenterólogo, mientras que en los individuos no SR-GS, el 42% reportó hacerla por ellos mismos, el 33% por un nutricionista y el 25% por un médico general, esto en contraste con lo reportado en distintos países de Latinoamérica, donde se reportó que en Argentina el 63.6% de quienes llevan la DLG y el 43.6% de quienes lo evitan lo hacían por instrucción de un médico o nutricionista y en el Salvador el 58% dijo estar instruido por un profesional de la salud. Los datos analizados en Chile por su parte son similares a los de Brasil, donde más del 40% de los SR-GS y más del 50% de los no SR-GS dijo hacerlo sin ayuda de un profesional (Cabrera-Chávez et al., 2017; Ontiveros et al., 2018; Arámburo-Gálvez et al., 2020). Estos resultados son relevantes debido a que más del 50% de los SR-GS y más del 40% de los no SR-GS llevan la DLG sin instrucción de un

profesional en el tema y se ha reportado que el llevar este tipo de dieta puede generar deficiencias, como lo reportado en una revisión realizada en Italia donde se encontró que la DLG era pobre en fibra alimentaria debido al bajo contenido de esta en los productos libres de gluten y en micronutrientes, en particular de la vitamina D, vitamina B12 y folato, además de algunos minerales como hierro, zinc y magnesio. Además, se encontró un mayor contenido de ácidos grasos tanto saturados como hidrogenados y un aumento en el índice glucémico de los alimentos (Vici et al., 2016) y sin tener el asesoramiento de un profesional los desbalances se podrían ver reflejados en la salud del individuo.

## 7. CONCLUSIONES

Los resultados muestran que las tasas de prevalencia por auto-reporte de sensibilidad al gluten (1.24%), SGNC (0.5%) y AT (0.25%) son más bajas en población Chilena que las reportadas en otros países de Latinoamérica, en los cuales se utilizó la misma herramienta de estudio. Lo anterior a pesar de que el consumo per cápita de trigo en la población Chilena es de los más altos en Latinoamérica. Así, es probable que otros factores ambientales adicionales a la exposición oral al gluten, como los asociados a la biota intestinal, así como factores genéticos e inmunológicos contribuyan a la baja tasa de prevalencia de sensibilidad al gluten en la población Chilena. Similarmente, la prevalencia de EC (0.25%) estimada en el presente estudio es más baja que la seroprevalencia reportada por la Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010 (0.6-0.8%) para este trastorno. Considerando que la seroprevalencia de EC es generalmente más alta que la confirmada con biopsia y que la prevalencia de este trastorno por auto-reporte es de 0.25%, se puede argumentar que el subdiagnóstico de EC en Chile no es tan marcado como en otros países Latinoamericanos. Por otro lado, aunque el presente estudio reporta la prevalencia más baja de adherencia a una DLG (2.32%) entre los países latinoamericanos, la proporción de personas que informaron que hacían todo lo posible por evitar el consumo de trigo/gluten (14.13%) es similar a la reportada en esos países. Notablemente, entre quienes informaron llevar una DLG, las principales motivaciones para hacerlo fueron la percepción de que es una dieta más saludable y/o por llevar un control de peso. Lo anterior destaca la necesidad de crear conciencia sobre los posibles riesgos y beneficios científicamente documentados de sustituir los productos convencionales por productos libres de gluten en la ausencia de alguno de los TACG, y sobre todo sin la asesoría de un profesional de la salud.

## 7. RECOMENDACIONES

- Futuros estudios basados en encuestas podrían incluir la determinación de biomarcadores séricos para el diagnóstico por el laboratorio de EC y AT, tales como anticuerpos IgA anti-TTG2 e IgE anti-proteínas del trigo. Esto ayudaría a estimar con mayor certidumbre las tasas de prevalencia de los TACG. Otras determinaciones como la carga genética (genotipado) y la respuesta a la ingesta de gluten son altamente deseables, pero su implementación en estudios poblacionales puede verse limitado por los costos que implica extraer y analizar muestras de ADN y la colaboración de un grupo de profesionales de la salud con el entrenamiento específico para realizar retos orales para el diagnóstico de los TACG.
- Al ser el presente un estudio transversal no muestra el desarrollo en cuanto al apego a una DLG y como esta cambia a través del tiempo. Así, es relevante aplicar en próximos años la herramienta utilizada para mostrar las fluctuaciones en cuanto al apego a una DLG en población chilena.

## 8. REFERENCIAS

- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>
- Arámburo-Gálvez, J. G., Beltrán-Cárdenas, C. E., Geralda André, T., Carvalho Gomes, I., Macêdo-Callou, M. A., Braga-Rocha, É. M., Mye-Takamatu-Watanabe, E. A., Rahmeier-Fietz, V., Figueroa-Salcido, O. G., Vergara-Jiménez, M. de J., Flores-Mendoza, L. K., Ontiveros, N., & Cabrera-Chávez, F. (2020). Prevalence of Adverse Reactions to Gluten and People Going on a Gluten-Free Diet: A Survey Study Conducted in Brazil. *Medicina*, 56(4), 163. <https://doi.org/10.3390/medicina56040163>
- Bascuñán, K. A., Elli, L., Vecchi, M., Scricciolo, A., Mascaretti, F., Parisi, M., Doneda, L., Lombardo, V., Araya, M., & Roncoroni, L. (2020). Mediterranean Gluten-Free Diet: Is It a Fair Bet for the Treatment of Gluten-Related Disorders? *Frontiers in Nutrition*, 7, 583981. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.583981>
- Bascuñán, K. A., Vespa, M. C., & Araya, M. (2017). Celiac disease: Understanding the gluten-free diet. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1238-5>
- Biesiekierski, J. R. (2017). What is gluten?: What is gluten? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32, 78–81. <https://doi.org/10.1111/jgh.13703>
- Cabanillas, B. (2020). Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(15), 2606–2621. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1651689>
- Cabrera-Chávez, F., Dezar, G., Islas-Zamorano, A., Espinoza-Alderete, J., Vergara-Jiménez, M., Magaña-Ordorica, D., & Ontiveros, N. (2017). Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population. *Nutrients*, 9(1), 81. <https://doi.org/10.3390/nu9010081>
- Cabrera-Chávez, F., Granda-Restrepo, D. M., Arámburo-Gálvez, J. G., Franco-Aguilar, A., Magaña-Ordorica, D., Vergara-Jiménez, M. de J., & Ontiveros, N. (2016). Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet in Colombian Adult Population. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/4704309>
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C., & Fasano, A. (2019). Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>

- Cardoso-Silva, D., Delbue, D., Itzlinger, A., Moerkens, R., Withoff, S., Branchi, F., & Schumann, M. (2019). Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*, *11*(10), 2325. <https://doi.org/10.3390/nu11102325>
- Castañeda Guillot, C. (2019). Sensibilidad al gluten no celíaca. *91*, 2.
- 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., Lundin, K., Mazzarella, G., Mulder, C., ... 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>
- Dale, H. F., Biesiekierski, J. R., & Lied, G. A. (2019). Non-coeliac gluten sensitivity and the spectrum of gluten-related disorders: An updated overview. *Nutrition Research Reviews*, *32*(1), 28–37. <https://doi.org/10.1017/S095442241800015X>
- de Leeuw, E. D. (2012). Counting and Measuring Online: The Quality of Internet Surveys\*. *Bulletin of Sociological Methodology/Bulletin de Méthodologie Sociologique*, *114*(1), 68–78. <https://doi.org/10.1177/0759106312437290>
- Elli, L., Branchi, F., Tomba, C., Villalta, D., Norsa, L., Ferretti, F., Roncoroni, L., & Bardella, M. T. (2015). Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(23), 7110–7119. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7110>
- Figueroa-Salcido, O. G., Ontiveros, N., & Cabrera-Chavez, F. (2019). Gluten Vehicle and Placebo for Non-Celiac Gluten Sensitivity Assessment. *Medicina*, *55*(5), 117. <https://doi.org/10.3390/medicina55050117>
- Haghbin, M., Rostami-Nejad, M., Forouzesh, F., Sadeghi, A., Rostami, K., Aghamohammadi, E., Asadzadeh-Aghdai, H., Masotti, A., & Zali, M. R. (2019). The role of CXCR3 and its ligands CXCL10 and CXCL11 in the pathogenesis of celiac disease. *Medicine*, *98*(25), e15949. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015949>
- Hill, I. D., Fasano, A., Guandalini, S., Hoffenberg, E., Levy, J., Reilly, N., & Verma, R. (2016). NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, *63*(1), 156–165. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001216>
- Hujoel, I. A., Van Dyke, C. T., Brantner, T., Larson, J., King, K. S., Sharma, A., Murray, J. A., & Rubio-Tapia, A. (2018). Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *47*(10), 1358–1366. <https://doi.org/10.1111/apt.14625>
- Jinga, M., Dr Carol Davila Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania, Popp, A., Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania, Alessandrescu-Rusescu Institute for Mother and Child Health, Bucharest, Romania, Balaban, D. V., Carol

- Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania, Jurcut, C., & Dr Carol Davila Central Military Emergency University Hospital, Bucharest, Romania. (2018). Physicians' attitude and perception regarding celiac disease: A questionnaire-based study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(4), 419–426. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17236>
- Lammers, K. M., Lu, R., Brownley, J., Lu, B., Gerard, C., Thomas, K., Rallabhandi, P., Shea-Donohue, T., Tamiz, A., Alkan, S., Netzel–Arnett, S., Antalis, T., Vogel, S. N., & Fasano, A. (2008). Gliadin Induces an Increase in Intestinal Permeability and Zonulin Release by Binding to the Chemokine Receptor CXCR3. *Gastroenterology*, 135(1), 194–204.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.023>
- Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. H. R. (2018). Coeliac disease. *The Lancet*, 391(10115), 70–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
- Lerner, B. A., Green, P. H. R., & Lebwohl, B. (2019). Going Against the Grains: Gluten-Free Diets in Patients Without Celiac Disease—Worthwhile or Not? *Digestive Diseases and Sciences*, 64(7), 1740–1747. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05663-x>
- Mansueto, P., Soresi, M., Iacobucci, R., La Blasca, F., Romano, G., D'Alcamo, A., & Carroccio, A. (2019). Non-celiac wheat sensitivity: A search for the pathogenesis of a self-reported condition. *Italian Journal of Medicine*, 13(1), 15–23. <https://doi.org/10.4081/itjm.2019.1070>
- Moreno, M., & Sousa, C. (2020). Actualización de conocimientos en la enfermedad celíaca y otras patologías relacionadas con el gluten. 1, 1, 34–44.
- Mudryj, A., Waugh, A., Slater, J., Duerksen, D. R., Bernstein, C. N., & Riediger, N. D. (2021). Dietary gluten avoidance in Canada: A cross-sectional study using survey data. *CMAJ Open*, 9(2), E317–E323. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200082>
- Mumolo, M. G., Rettura, F., Melissari, S., Costa, F., Ricchiuti, A., Ceccarelli, L., de Bortoli, N., Marchi, S., & Bellini, M. (2020). Is Gluten the Only Culprit for Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity? *Nutrients*, 12(12), 3785. <https://doi.org/10.3390/nu12123785>
- Oj, C.-Q., Ga, H.-H., & Jm, R.-T. (2017). Trastornos relacionados con el gluten: Panorama actual. *Medicina Interna de México*, 16.
- Ontiveros, N., Hardy, M. Y., & Cabrera-Chavez, F. (2015). Assessing of Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/723954>
- Ontiveros, N., López-Gallardo, J., Vergara-Jiménez, M., & Cabrera-Chávez, F. (2015). Self-Reported Prevalence of Symptomatic Adverse Reactions to Gluten and Adherence to Gluten-Free Diet in an Adult Mexican Population. *Nutrients*, 7(7), 6000–6015. <https://doi.org/10.3390/nu7075267>

- Ontiveros, N., Real-Delor, R. E., Mora-Melgem, J. A., Beltrán-Cárdenas, C. E., Figueroa-Salcido, O. G., Vergara-Jiménez, M. de J., Cárdenas-Torres, F. I., Flores-Mendoza, L. K., Arámburo-Gálvez, J. G., & Cabrera-Chávez, F. (2021). Prevalence of Wheat/Gluten-Related Disorders and Gluten-Free Diet in Paraguay: An Online Survey-Based Study. *Nutrients*, *13*(2), 396. <https://doi.org/10.3390/nu13020396>
- Ontiveros, N., Rodríguez-Bellegarrigue, C., Galicia-Rodríguez, G., Vergara-Jiménez, M., Zepeda-Gómez, E., Arámburo-Gálvez, J., Gracia-Valenzuela, M., & Cabrera-Chávez, F. (2018). Prevalence of Self-Reported Gluten-Related Disorders and Adherence to a Gluten-Free Diet in Salvadoran Adult Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(4), 786. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040786>
- Ortiz, C., Valenzuela, R., & Lucero A, Y. (2017). Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: Comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. *Revista Chilena de Pediatría*, *88*(3), 417–423. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000300017>
- Parra-Medina, R., Molano-Gonzalez, N., Rojas-Villarraga, A., Agmon-Levin, N., Arango, M.-T., Shoenfeld, Y., & Anaya, J.-M. (2015). Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLOS ONE*, *10*(5), e0124040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124040>
- Perrin, L., Allès, B., Buscail, C., Ravel, C., Hercberg, S., Julia, C., & Kesse-Guyot, E. (2019). Gluten-free diet in French adults without coeliac disease: Sociodemographic characteristics, motives and dietary profile. *British Journal of Nutrition*, *122*(2), 231–239. <https://doi.org/10.1017/S0007114519001053>
- Potter, M. D., Jones, M. P., Walker, M. M., Koloski, N. A., Keely, S., Holtmann, G., & Talley AC, N. J. (2020). Incidence and prevalence of self-reported non-coeliac wheat sensitivity and gluten avoidance in Australia. *Medical Journal of Australia*, *212*(3), 126–131. <https://doi.org/10.5694/mja2.50458>
- Potter, M. D., Walker, M. M., & Talley, N. J. (2017). Non-coeliac gluten or wheat sensitivity: Emerging disease or misdiagnosis? *Medical Journal of Australia*, *207*(5), 211–215. <https://doi.org/10.5694/mja17.00332>
- Pourhoseingholi, M. A., Vahedi, M., & Rahimzadeh, M. (2013). *Sample size calculation in medical studies*. *6*(1), 14–17.
- Reig-Otero, Y. (2017). Sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC): Manejo nutricional de la enfermedad. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, *1*, 171–182. <https://doi.org/10.12873/371manyesfont>
- Ricci, G., Andreozzi, L., Cipriani, F., Giannetti, A., Gallucci, M., & Caffarelli, C. (2019). Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina*, *55*(7), 400. <https://doi.org/10.3390/medicina55070400>

- Roncoroni, L., Elli, L., Doneda, L., Bascuñán, K., Vecchi, M., Morreale, F., Scricciolo, A., Lombardo, V., & Pellegrini, N. (2018). A Retrospective Study on Dietary FODMAP Intake in Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, *10*(11), 1769. <https://doi.org/10.3390/nu10111769>
- Sánchez, M. I. P., & Verdú, E. F. (2019). Controversias y desafíos en la sensibilidad al gluten/trigo no celíaca. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, *13*.
- Sato, S., Yanagida, N., & Ebisawa, M. (2018). How to diagnose food allergy. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, *18*(3), 214–221. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000441>
- Schiepatti, A., Savioli, J., Vernerio, M., Borrelli de Andreis, F., Perfetti, L., Meriggi, A., & Biagi, F. (2020). Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. *Nutrients*, *12*(6), 1711. <https://doi.org/10.3390/nu12061711>
- Segunda Encuesta Nacional de Salud de Chile*. (2009). Ministerio de Salud y Gobierno de Chile. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
- Segunda Encuesta Nacional de Salud*. (2009). Ministerio de Salud y Gobierno de Chile. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
- Sharma, N., Bhatia, S., Chunduri, V., Kaur, S., Sharma, S., Kapoor, P., Kumari, A., & Garg, M. (2020). Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Frontiers in Nutrition*, *7*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00006>
- Shewry, P. (2019). What Is Gluten—Why Is It Special? *Frontiers in Nutrition*, *6*, 101. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00101>
- Silvester, J. A., Weiten, D., Graff, L. A., Walker, J. R., & Duerksen, D. R. (2016). Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. *Nutrition*, *32*(7–8), 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.021>
- Situación actual de trigo en Chile.pdf*. (s/f).
- Taraghikhah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, M., Rezaei-Tavirani, M., Razzaghi, M. R., & Zali, M. R. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: Clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterology*, *20*(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01390-0>
- Theethira, T. G., & Dennis, M. (2015). Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. *Digestive Diseases*, *33*(2), 175–182. <https://doi.org/10.1159/000369504>
- Valenti, S., Corica, D., Ricciardi, L., & Romano, C. (2017). Gluten-related disorders: Certainties, questions and doubts. *Annals of Medicine*, *49*(7), 569–581. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1325968>

- Vaquero Ayala, L. (2015). REVISIÓN DE LAS PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON LA INGESTA DE GLUTEN. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 6, 2359–2371.  
<https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8984>
- Vici, G., Belli, L., Biondi, M., & Polzonetti, V. (2016). Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1236–1241.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.002>

## ANEXOS

### ANEXO 1. Cuestionario.

El ID puede ser asignado a cada cuestionario antes de iniciar las encuestas. El encuestador hace una primera pregunta clave para determinar que sección del cuestionario debe llenar el encuestado. Una vez determinada la sección que el encuestado debe responder, habrá que dar una pequeña instrucción a este.

1. ¿Presenta algún tipo de malestar o reacción adversa cuando consume productos de trigo, como los elaborados con harina de trigo?

Sí (Pasa a la pregunta 2, contesta la **sección 1**)

No (Pasa a la pregunta 20, contesta la **sección 2**)

ID:\_\_\_\_\_ Nombre (opcional):\_\_\_\_\_ Edad (**importante**):\_\_\_\_\_

Femenino  Masculino

Escolaridad (último grado de estudios obtenido):\_\_\_\_\_.

Contacto (opcional): Email \_\_\_\_\_ . Teléfono \_\_\_\_\_

**Por favor señale con una X la respuesta para cada una de las siguientes preguntas**

## SECCIÓN 1

2. ¿Le han diagnosticado alguna enfermedad relacionada al consumo de trigo o gluten?

Sí (**¿cuál de las siguientes?**)  No (**Pase a la pregunta 4**)

Alergia al trigo  Dermatitis herpetiformis  Enfermedad celiaca  Ataxia por gluten o trigo

Sensibilidad o intolerancia al trigo  Otro ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

3. ¿Quién realizó el diagnóstico?

Médico general  Gastroenterólogo  Médico homeópata  Bioquímico

Nutricionista  Otro ¿Quién? \_\_\_\_\_

4. ¿Qué tipo de molestias o **síntomas gastrointestinales** ha presentado de forma repetida al consumir alimentos con trigo o gluten?

Dolor de estómago  Diarrea  Vómito  Nauseas  Reflujo

Flatulencias  Hinchazón de estómago  Malestar abdominal  Estreñimiento

Acidez  Otro ¿Cuál? \_\_\_\_\_  Ninguno(**pase a la pregunta7**)

5. Cuando consume alimentos con trigo o gluten, ¿con qué frecuencia se presentan los síntomas gastrointestinales mencionados anteriormente?

Siempre  Muchas veces  Ocasionalmente

6. Después de haber comido alimentos con trigo o gluten, ¿Cuánto tiempo demoran en aparecer las molestias gastrointestinales referidas anteriormente?

10min o menos  10min-1hr  1-2hr  En las primeras 6hr  Entre 6 y 24hr

Después de 24hr  No sabe

7. ¿Qué tipo de molestias o **síntomas no intestinales** ha presentado de forma repetida al consumir alimentos con trigo o gluten?

Ronchas o sarpullidos que pican       Dificultad para respirar       Hinchazón de cara o labios

Cansancio       Dolor muscular       Dolor en las articulaciones       Falta de bienestar

Rinitis       Dermatitis       Ansiedad       Confusión       Depresión

Dolor de cabeza       Sensación de hormigueo       Otro ¿Cuál?.

Ninguno (**Si elige esta opción pase a la pregunta 10**)

---

8. Cuando consume alimentos con trigo o gluten, ¿con qué frecuencia se presentan las molestias o síntomas **no intestinales** mencionados anteriormente?

Siempre       Muchas veces       Ocasionalmente

---

9. Después de haber comido alimentos con trigo o gluten, ¿Cuánto tiempo demoran en aparecer las molestias **no intestinales** referidas anteriormente?

10min o menos       10min-1hr       1-2hr       En las primeras 6hr       Entre 6 y 24hr

Después de 24hr       No sabe

---

10. ¿Le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades?

Síndrome de intestino irritable       Intolerancia a la lactosa

Intolerancia a algún otro alimento ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Alergia ¿Cuál? \_\_\_\_\_,       Alguna enfermedad psiquiátrica ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Cáncer gastrointestinal       Trastorno de conducta alimentaria ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Enfermedad autoinmune como diabetes mellitus.       Colitis       Ninguna de las anteriores

---

11. ¿Alguien en su familia ha sido diagnosticado con enfermedad celiaca?

Sí       No       No sabe

---

12. ¿Lleva usted una dieta libre de trigo o gluten?

Sí (**pase a la siguiente pregunta**)       No (**pase a la pregunta 15**)

13. ¿Quién lo instruye para llevar la dieta libre de gluten?

- Nutricionista  Médico general  Gastroenterólogo  Bioquímico  Médico homeópata  
 Usted mismo  Otro, quien?\_\_\_\_\_.

14. ¿Cuáles son las principales razones que lo motivan a llevar una dieta libre de gluten?

- Control de peso  Tiene un familiar con enfermedad celiaca o intolerancia al trigo  
 Los productos libres de gluten saben mejor  La dieta libre de gluten es más sana  
 Los síntomas que le ocasiona consumir gluten  
 Otra razón, cuál?\_\_\_\_\_ **(Termina)**

15. ¿Hace usted todo lo posible por no consumir trigo o gluten?

- Sí  No
- 

16. ¿Qué lo motiva a hacer todo lo posible por evitar el trigo o gluten en su dieta?

- Los síntomas que le ocasiona  Control de peso  Los productos libre de gluten saben mejor  
 Tiene un familiar con enfermedad celiaca o intolerancia al trigo  
 Es sano evitar el trigo o gluten de la dieta  Otra razón, cuál?\_\_\_\_\_.

**¡Muchas Gracias por Participar!**

---

ID: \_\_\_\_\_ Nombre (opcional): \_\_\_\_\_ Edad (**importante**): \_\_\_\_\_

Femenino        Masculino

Escolaridad (último grado de estudios obtenido): \_\_\_\_\_.

Contacto (opcional): Email \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_.

**Por favor señale con una X la respuesta para cada una de las siguientes preguntas**

## SECCIÓN 2

---

17. ¿Presenta algún tipo de malestar o reacción adversa cuando consume un alimento en particular **que no sea** elaborado con trigo o harina de trigo?

Sí (**Pase a la siguiente pregunta**)       No (**Pase a la pregunta 19**)

---

18. ¿Con qué frecuencia se presentan los malestares?

Siempre que consume el alimento       La mayoría de las veces que lo consume       Ocasionalmente

---

19. ¿Le han diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades?

Síndrome de intestino irritable       Intolerancia a la lactosa

Intolerancia a algún otro alimento ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Alergia ¿Cuál? \_\_\_\_\_ .       Alguna enfermedad psiquiátrica ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Cáncer gastrointestinal       Trastorno de conducta alimentaria ¿Cuál? \_\_\_\_\_.

Enfermedad autoinmune como diabetes mellitus.       Colitis       Ninguna de las anteriores

---

20. ¿Alguien en su familia ha sido diagnosticado con enfermedad celiaca?

Sí       No       No sabe

---

21. ¿Lleva usted una dieta libre de trigo o gluten?

No (**pase a la pregunta 24**)       Sí (**continúe con la siguiente pregunta**)

---

22. ¿Quién lo instruye para llevar la dieta libre de gluten?

Nutricionista       Médico general       Gastroenterólogo       Bioquímico       Médico homeópata

Usted mismo       Otro, quien? \_\_\_\_\_

23. ¿Cuáles son las principales razones que lo motivan a llevar una dieta libre de gluten?

- Control de peso       Tiene un familiar con enfermedad celiaca o intolerancia al trigo
- Los productos libres de gluten saben mejor       La dieta libre de gluten es más sana
- Otra razón, cuál? \_\_\_\_\_ . **(Termina)**

24. ¿Hace usted todo lo posible por no consumir trigo o gluten?

- Sí **(pase a la siguiente pregunta)**       No **(Termina)**

25. ¿Qué lo motiva a hacer todo lo posible por evitar el trigo o gluten en su dieta?

---

- Control de peso       Tiene un familiar con enfermedad celiaca o intolerancia al trigo
- Es sano evitar los productos con trigo o gluten       Otra razón, cuál? \_\_\_\_\_

**¡Muchas Gracias por Participar!**

---

## ANEXO 2. Consentimiento informado.



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Nombre del estudio:** Prevalencia por auto-reporte de reacciones adversas sintomáticas al consumo de gluten, alergia al trigo y adherencia a una dieta libre de gluten, en población adulta de Santiago de Chile.

**Lugar y fecha:** La encuesta se realizará en espacios públicos de Santiago de Chile durante el año 2019.

**Investigador Responsable:** prof. Magdalena Araya

**Financiamiento:** Laboratorio de Gastroenterología, INTA, Universidad de Chile

**Justificación y objetivo del estudio:** El objetivo del estudio es estimar la frecuencia de los efectos no deseados que pueden ocurrir luego de consumir alimentos que contienen trigo, centeno, o cebada, así como de la adherencia a una dieta libre de trigo/gluten en la población adulta de Santiago de Chile. Le invitamos a participar en este estudio.

#### Le invitamos a participar en este estudio

**Procedimientos:** Si usted decide participar, deberá completar el cuestionario que le otorgará el encuestador (toma de 3-6 min) y firmar este documento de consentimiento. Usted puede preguntar al encuestador cualquier duda que tenga.

**Posibles riesgos y molestias físicas:** Ninguno.

**Beneficios:** No tendrá beneficios directos. Ayudará a generar información que será útil para el manejo médico de las personas que tienen problemas al consumir gluten. En caso de que exista la posibilidad de que usted presente un problema relacionado con el consumo de trigo, si así lo desea, recibirá orientación acerca de cómo consultar de acuerdo a su previsión de salud.

**Privacidad y confidencialidad:** La información se mantendrá confidencial y durante su análisis se asignará un código de identificación (ID) para garantizar su privacidad. Cuando se analicen los resultados, su nombre permanecerá oculto, al igual que al presentar los resultados en una publicación o en conferencias.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:** Dra. M Araya ([maraya@inta.uchile.cl](mailto:maraya@inta.uchile.cl), teléfono 29781472); Prof. Amaya Oyarzún ([amaya.oyarzun@inta.uchile.cl](mailto:amaya.oyarzun@inta.uchile.cl), teléfono 29781554). Además, puede consultar a Prof. Ana María Pino Z, presidenta del Comité de Ética del INTA, respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, en: [comite.etica@inta.uchile.cl](mailto:comite.etica@inta.uchile.cl), teléfono 229781418).

**Manifiesto que la decisión de participar en este estudio la tomo en pleno uso de mis facultades, de libre conformidad, y que he recibido suficiente información relacionada al estudio así como copia de este documento.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del encuestado

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

ID \_\_\_\_\_



**ANEXO 3.** Artículo “Living with Gluten and Other Food Intolerances: Self-Reported Diagnoses and Management” publicado producto de la investigación en la revista *Nutrients*.



*nutrients*



Article

## Living with Gluten and Other Food Intolerances: Self-Reported Diagnoses and Management

Magdalena Araya <sup>1,\*</sup>, Karla A. Bascuñán <sup>1,2</sup>, Dana Alarcón-Sajarópulos <sup>1,3</sup>, Francisco Cabrera-Chávez <sup>3</sup>, Amaya Oyarzún <sup>1</sup>, Alan Fernández <sup>2</sup> and Noé Ontiveros <sup>4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile, Santiago 7830490, Chile; karlabascunan@gmail.com (K.A.B.); dana.alarcon@hotmail.com (D.A.-S.); amaya.oyarzun@gmail.com (A.O.)
  - <sup>2</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago 8380453, Chile; alfernandezbe@gmail.com
  - <sup>3</sup> Faculty of Nutrition and Gastronomy Sciences, Master of Science Graduate Program in Nutrition and Medicinal Foods, University of Sinaloa, Culiacán, Sinaloa 80019, Mexico; fcabrera@uas.edu.mx
  - <sup>4</sup> Division of Sciences and Engineering, Department of Chemical, Biological and Agricultural Sciences, Clinical and Research Laboratory (LACIUS, URS), University of Sonora, Navojoa, Sonora 85880, Mexico
- \* Correspondence: maraya@inta.uchile.cl (M.A.); noeontiveros@gmail.com (N.O.); Tel.: +569-9539-5667 (M.A.); +52-642-425-9950 (N.O.)

Received: 3 June 2020; Accepted: 18 June 2020; Published: 26 June 2020



**Abstract:** People suffering from a food intolerance (FI) tend to initiate restrictive diets such as a gluten-free diet (GFD), to alleviate their symptoms. To learn about how people live with these problems in daily life (independent of their medical diagnoses), 1203 participants answered a previously validated questionnaire and were divided into: G1 (those self-reporting symptoms after gluten consumption) and G2 (those informing no discomfort after gluten consumption). Self-reported clinical characteristics, diagnoses and diets followed were registered. Twenty nine percent referred some FI (8.5% in G1). In G1, self-reported diagnoses were more frequent ( $p < 0.0001$ ), including a high proportion of eating and mood disorders. Diagnoses were reported to be given by a physician, but GFD was indicated by professional and nonprofessional persons. In G2, despite declaring no symptoms after gluten consumption, 11.1% followed a GFD. The most frequent answer in both groups was that GFD was followed “to care for my health”, suggesting that some celiac patients do not acknowledge it as treatment. Conclusion: close to one third of the population report suffering from some FI. Those perceiving themselves as gluten intolerant report more diseases ( $p < 0.0001$ ). A GFD is followed by ~11% of those declaring no symptoms after gluten ingestion. This diet is perceived as a healthy eating option.

**Keywords:** food intolerance; celiac disease; gluten sensitivity; gluten-free diet

### 1. Introduction

Eating is one of the primary and fundamental activities that human beings do to remain alive. During the last century, eating habits in the population have changed drastically and this coincides with relevant changes in the patterns of disease being observed [1,2]. Changes are multifactorial, some being related to what and in what quantity people choose to eat and how foods are processed. Food intolerance (FI) is defined as an adverse reaction to food with or without immune participation. It has broad gastrointestinal and extraintestinal clinical manifestations and its frequency seems to be increasing [2–4], in occasions being described in up to 20% of the population [3,5]. Persons suffering from FI tend to restrict their diets in an effort to improve their symptoms [6,7]. A gluten-free diet (GFD) is one of the diets patients currently choose, following their perceptions and often without being diagnosed with gluten-related conditions [8,9]. Although without scientific support, at present this

diet represents an eating fashion/trend for many who consider it healthier, useful for losing weight and even improving performance in sports [10,11].

Although a GFD represents the treatment for celiac disease (CD), non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCG/WS) and wheat allergy (WA) [12], consuming gluten does not result in damage to health for those who follow it as a lifestyle or fashion. This latter group has increased so much that it has made a considerable contribution to the current increase of the gluten-free products market. Thus, today the food market is full of so-called “no” products: free of gluten, casein, soy, lactose and/or other substances, all of which make it really difficult for patients differentiating between products that are suitable for the treatment of gluten-related diseases and those that are simply options for the current fashion/trends. We consider it of interest to learn how people live with these kinds of symptoms and diets in daily life and, with this in mind, set as the objective of this study to characterize self-reported intolerance to gluten and other foods in Chilean adults, in a real-life context.

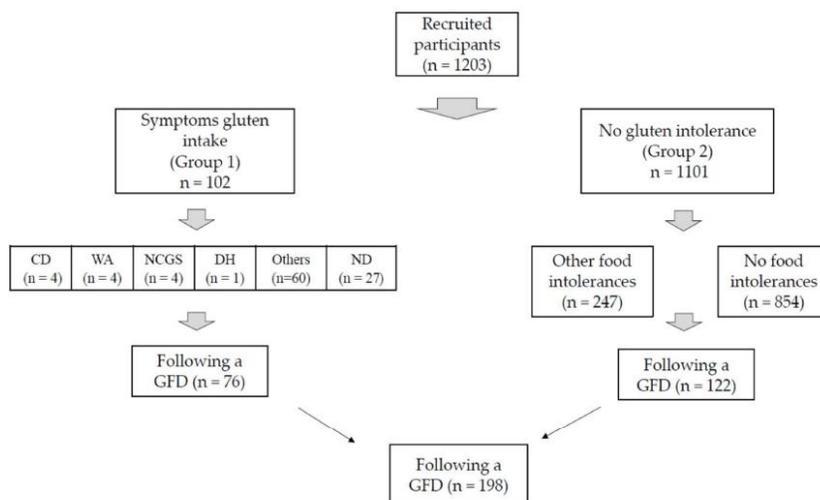
## 2. Materials and Methods

Individuals 18–65 years of age, contacted in places close to malls, parks and metro entrances in areas where middle-income families live in Santiago, the capital of Chile, from July to October 2019, were assessed. They were invited to participate in a short interview conducted by a person trained to fill a previously validated questionnaire [13]. Those who accepted signed an informed consent and general information about sex, age and schooling was then registered. Participants that answered the first question declaring complaints/symptoms after eating gluten-containing foods, formed group 1 (G1). Those who referred no discomfort after gluten consumption formed group 2 (G2). The questionnaire then went on to collect data about the frequency of food intolerances (gluten-related and others), associated symptoms, the person/health professional who made the diagnosis and/or was asked for advice, and what kind of diets people followed in order to manage their symptoms. Answers represent self-reported symptoms and self-reported diagnoses, meaning what people feel and think they suffer and live with accordingly, but do not provide information about diagnoses of certainty. Based on the answers obtained, conditions were grouped into gastrointestinal (irritable bowel syndrome, lactose intolerance, chronic diarrhea and gastrointestinal cancer) and extraintestinal (non-wheat/gluten allergies, autoimmune diseases, eating disorder and mood disorder). In G2, special emphasis was given to why they followed the special diets and how strict these were.

Statistical analysis included describing data as mean  $\pm$  standard deviation (SD), assessment by graphical inspection and the Shapiro–Wilk test, Student’s *t*-test for comparison of background independent variables and Chi-squared or Fisher’s exact test for comparison of gender and education years distribution between groups. The same tests were used to compare presence of self-reported symptoms and self-reported diagnoses as well as GFD distribution between groups. A 5% difference defined the significance level and the software packages STATA® v. 13.1 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) and GraphPad Prism v. 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) were used for analysis and figures processing.

## 3. Results

Of the 1203 persons that answered the questionnaire, 349 (29%) referred to some kind of food intolerance and 102 (8.5%) of them reported symptoms after gluten intake (G1). Of 1101 declaring no symptoms after eating gluten (G2), 247 (20.5%) reported developing other/undefined food intolerances (Figure 1). General characteristics in G1 and G2 are shown in Table 1. Participants belonging to G1 were older and were a higher proportion of women. A total of 151 self-reported diagnoses were declared in G1 (Table 2), 88 and 63 gastrointestinal and extraintestinal conditions, respectively; In G2, 668 diagnoses were reported, of which 399 and 269 were gastrointestinal and extraintestinal, respectively.



**Figure 1.** Flowchart and description of self-reported food intolerances in the study groups. Celiac disease, CD; wheat allergy, WA; non-celiac gluten sensitivity, NCGS; dermatitis herpetiformis, DH; no diagnosis, ND; gluten free diet, GFD.

**Table 1.** General characteristics and conditions self-reported by 1203 apparently healthy adults.

Variables	Group 1 (n = 102)	Group 2 (n = 1101)	p-Value *
Age, years	39.1 ± 17.5	35.2 ± 16.1	0.033
Female, n (%)	78 (76.5)	528 (48)	0.0001
Education			0.124
<8 years, n (%)	10 (9.8)	116 (10.3)	
≥8–<12 years, n (%)	44 (43.1)	570 (51.8)	
≥12 years, n (%)	48 (47.1)	401 (36.4)	
<i>Diagnoses reported</i>			
Gastrointestinal diagnosis †,**, n (%)	75 (73.5)	320 (29.0)	0.0001
Extraintestinal diagnosis ††, n (%)	45 (44.1)	235 (21.3)	0.0001
Gluten-free diet, n (%)	76 (74.5)	122 (11.0)	0.001

Data are shown as frequency (percentage) except for age (mean ± SD). \* p-value obtained by comparison of groups using the independent *t*-test. \*\* one person reported a gastrointestinal and an extraintestinal diagnosis of gastrointestinal cancer. † defined as self-reports of one or more gastrointestinal conditions/symptoms (including irritable bowel syndrome, lactose intolerance, chronic diarrhea and gastrointestinal cancer). †† defined as reporting one or more extraintestinal symptoms, including allergies, autoimmune diseases, eating disorder and mood disorders.

### 3.1. Group 1 (G1)

75/102 individuals (73.5%) stated that they knew they suffered from at least one medical condition, but symptoms remained undiagnosed in 26.5% of them (Figure 1).

Table 2 describes the gastrointestinal and extraintestinal self-reported diagnoses and Table 3 those that were reported to diagnose and prescribe GFD. Of participants declaring to follow a GFD, only one knew that additives and cross-contamination are factors that must be considered when maintaining strict GFD.

**Table 2.** Self-reported diagnoses in group 1 (G1) and group 2 (G2).

Self-Reported Diagnosis	Group 1 (n = 102)	Group 2 (n = 1101)	p-Value *
Wheat allergy, n (%)	4 (3.9)	0 (0)	-
Dermatitis herpetiformis, n (%)	1 (1)	0 (0)	-
Celiac disease, n (%)	4 (3.9)	0 (0)	-
Non-celiac gluten/wheat sensitivity, n (%)	6 (5.9)	0 (0)	-
Irritable bowel syndrome, n (%)	42 (41.1)	189 (17.1)	0.0001
Lactose intolerance, n (%)	33 (32.3)	170 (15.4)	0.0001
Chronic diarrhea, n (%)	13 (12.7)	37 (3.3)	0.0001
Gastrointestinal cancer, n (%)	0 (0)	3 (0.2)	0.990
Allergy, n (%)	16 (15.6)	80 (7.2)	0.003
Autoimmune diseases †, n (%)	10 (9.8)	49 (4.4)	0.017
Eating disorder ††, n (%)	11 (10.7)	38 (3.4)	0.0001
Mood disorder †††, n (%)	26 (25.4)	102 (9.2)	0.0001

Data are shown as frequency (percentage). \* p-value obtained by comparison of groups using independent *t*-test. Group 1 included participants reporting symptoms after eating gluten-containing foods; group 2 included participants reporting no discomfort after gluten consumption. † Includes thyroiditis, diabetes mellitus 1 and psoriasis; †† Includes bulimia and anorexia; †††: Includes depression, anxiety and panic attacks.

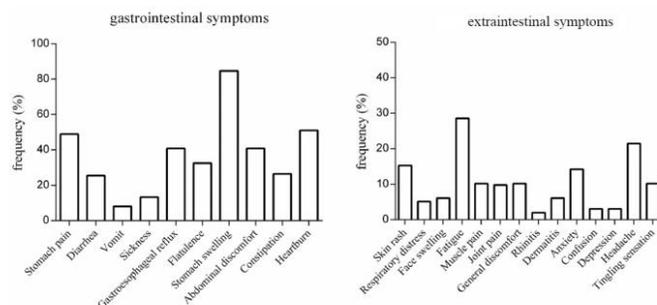
**Table 3.** Self-report of who diagnosed the condition and prescribed a gluten-free diet.

Diagnosis	Diagnosed by (n)	Gluten-Free Diet Indicated by (n)
Wheat allergy (n = 4)	Internist (1)	General practitioner (1)
	General practitioner (1)	Self-prescription (1)
	Gastroenterologist (2)	Nutritionist (2)
Dermatitis herpetiformis (n = 1)	Dermatologist (1)	Self-prescription (1)
Celiac disease (n = 4)	Gastroenterologist (4)	General practitioner (1)
		Gastroenterologist (2)
		Self-prescription (1)
NCG/WS (n = 6)	General practitioner (1)	Nutritionist (1)
	Gastroenterologist (4)	Self-prescription (5)
	Bio-holistic Person (1)	

NCG/WS: non-celiac gluten/wheat sensitivity.

3.2. Group 2 (G2)

Food intolerance, meaning developing any clinical manifestation after eating foods not containing gluten/wheat, was reported by 247/1101 cases (22.4%) (Figure 2). Self-reported conditions are shown in Table 2: 86.1% of them were non-gluten related and 86.1% gluten-related symptoms/diagnoses, while 14.7% complaints referred to neurological manifestations of gluten sensitivity.



**Figure 2.** Self-reported gastrointestinal and extraintestinal symptoms associated with gluten consumption.

When asked whether they followed some special diet to alleviate their symptoms, despite their initial declaration of not experiencing discomfort after gluten consumption, 122/1101 (11.1%) declared to follow a GFD; justifications for this diet were: “controlling weight” ( $n = 48$ ), “it is healthier” ( $n = 71$ ), “I have a relative with CD” ( $n = 2$ ) and that gluten-free foods “taste better” ( $n = 1$ ).

### 3.3. Gluten-Free Diet

Of the 1203 persons interviewed, 16.4% followed a GFD (Figure 2), 74.5% of those belonged to G1 and 11% to G2. In both, a GFD was prescribed/advised by professionals and nonprofessionals, without differences between groups (NS, Table 3). The GFD was followed “strictly”/“do my best to make it strict” was the most frequent answer in both groups (NS). When requested to explain why they followed it, as expected in G1 the main reason was indeed the appearance of symptoms. However, 16/102 (26.7%) in this group mentioned that they followed the diet because it was healthier, as if they were not aware that this was their treatment. In G1 and G2, 23% and 77% of participants, respectively, declared that they follow a GFD to “care for my health”.

## 4. Discussion

How many people follow a GFD is a question that remains unclear. In this study, using a real-life approach, we show that close to one third (29%) of the adult population interviewed declared to suffer from FI and modified their diet to alleviate their symptoms. Although the available evidence shows that this high percentage of positive cases decreases to 1–2% when diagnosed by a double-blind placebo-controlled food challenge [14], these results are relevant to understanding what people think about their health, what they believe and how they modify their daily life accordingly. In G1, individuals stated that they suffered significantly more gastrointestinal and extraintestinal conditions compared with G2 ( $p = 0.0001$ ). Extraintestinal diagnoses related to gluten/wheat consumption were more than twice (44.1%) the ones reported in G2 (21.3%). It was unexpected that of the 151 diagnoses declared in G1, 24.7% referred to neurological manifestations ( $p < 0.001$ ). These kind of manifestations of gluten sensitivity, like ataxia [15], epilepsy [16], peripheral neuropathy [17] or myopathy [18] have been described for many years [19], but it is rather recently that symptoms like migraine [20] and anxiety/depression [21] are described in association with CD and NCGS [22]. Autoimmune, genetic, epigenetic, microbiome and other interactions play relevant roles in CD pathophysiology, but the mechanisms explaining the relationship between CD and other conditions characterized by gluten sensitivity—like neurological manifestations of gluten sensitivity—are still incompletely understood [23]. Due to the methodology applied in this study, the results could not be analyzed any further and clearly show the need for further investigation of the intestine-brain axis.

In this series, food intolerance appears more frequently (29%) than reported by Lomer (who estimated it at 15–20% [5]) and Choung (1.7%) [24]. Studies of food intolerances at present refer mainly to irritable bowel syndrome [25] and more recently to the effects of diets reduced in FODMAPs (fermentable, oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols) [19,20]. It is of interest to discuss the potential role of FODMAPs as symptom inducers. A low FODMAP diet has been described to improve gastrointestinal symptoms in patients with IBS [26]. Additionally, in patients with CD that report persisting gastrointestinal symptoms while following a GFD, addition of a short-term, low-FODMAP diet helped improve the symptoms and their psychological health [27]. Given the current extensive range of complaints associated with gluten consumption, it is not surprising that people intuitively restrict their diets in order to improve symptoms they do not understand, but are clearly related to the act of eating. Unfortunately, these aspects were not included in the questionnaire we used and limit the data analysis. In recent years, the number of subjects reported being on a GFD has greatly increased, ranging from 6.2 to 13% in the general population [28]. This is partly due to the perception that a GFD is a healthier dietary option in comparison to a full diet, even for people that are not affected by CD, NCW/GS or WA [9]. However at the same time, in the last decades there is an increase of autoimmune conditions in the population [29] and celiac patients develop several of

them more frequently than the general population [30]. That a GFD is the treatment of CD is routinely explained to recently diagnosed patients so, that most persons in G1 were unaware of the risks of not following proper dietary treatment raises concern and emphasizes the need to correctly separate those at risk of autoimmunity from those that simply follow an eating fashion/trend.

It is interesting that participants in G2 were assigned to this group—specifically—because they reported no discomfort after eating gluten-containing foods in the initial question, nevertheless, 11% subsequently declared that they follow a GFD. This is relevant because to date, the available evidence does not support health benefits for a GFD in the absence of gluten-related disorders [9,31]. Gluten-free foods often have lower nutritional value (less protein, more glucose and saturated fats, less fiber) [10]. In addition, a higher content of blood heavy metals levels has been described in persons following a GFD [11]. Furthermore, a GFD usually has a negative economic impact due to the higher prices of gluten-free products, which is especially burdensome for lower income families having a celiac member. In a previous study in Chile, Estevez [32] assessed the gluten-free family basket, reporting that this was 42% less available than the regular family basket, three times more expensive (up to 500% higher for breads), with up to a 69% lower protein content and with no fortifications.

The only response to the question “who gave the diagnosis” to the participant was “a physician”, suggesting that the whole group interviewed had access to medical care. However, diets were not necessarily prescribed by the physician diagnosing the patient. Instead, participants reported even healers and self-administered diets, strongly suggesting that the time assigned to the patient’s physician appointment may be insufficient in public health systems. This result differs from those reported in previous studies conducted in Hispanic America (Mexico, Colombia, Argentine, El Salvador and Brazil), where the same validated questionnaire was applied but used different data analysis, and where individuals were diagnosed by a variety of persons [13,33–36]. The fact that nearly all participants in this study declared that they follow a strict GFD disagrees with many studies that evaluate adherence, including our own previous studies [37]. Difficulties measuring adherence to diets are well-known [38]. Adherence to a GFD was not the objective of this study and, given the questionnaire, applied evaluation of these results was limited.

Finally, why gluten seems to be increasingly inducing symptoms in the population is an interesting matter of debate. It is only in recent years that efforts have been made to understand whether and why specific ingredients or food components, like gluten, may trigger symptoms [5]. Two arguments in this debate deserve attention: today, the food industry uses gluten very frequently and in large amounts as a food component or additive and this has led to a three or more times increase of gluten consumption in the population in the last 50 years [39]. Furthermore, the more drastic techniques applied during modern food processing may change the molecular configuration of processed-food components therefore potentially modifying immune recognition phenomena [40]. How these factors may relate to symptom appearance or to the larger variety of symptoms observed in the different body systems (CNS, skin and autoimmune diseases among others) is an interesting area for future research.

## 5. Conclusions

Results show that FI as perceived by apparently healthy adults is increasing—nearly one third of the apparently healthy population reports to suffer from it. Those that associate their problems to gluten consumption report significantly more gastrointestinal and extraintestinal conditions than those that report other FIs, neurological manifestations representing nearly 25% of the reports. A GFD is considered a healthy alternative to manage unexplained symptoms, even when there is no diagnosis justifying a restrictive diet. The health system may be efficient in making a diagnosis, but seems unable to treat, educate and follow the affected people effectively. These results reveal interesting areas that deserve further research.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.A., F.C.-C. and N.O.; formal analysis, M.A., K.A.B., D.A.-S., A.O. and A.F.; investigation, M.A., K.A.B., D.A.-S., A.O. and A.F.; methodology, M.A., K.A.B., F.C.-C. and N.O.; project administration, M.A.; supervision, M.A.; validation, M.A. and K.A.B.; writing—original draft, M.A., K.A.B., D.A.-S. and N.O.; writing—review and editing, M.A., K.A.B. and N.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Acknowledgments:** The authors wish to thank the Mexican Council for Science and Technology (CONACYT) for the financial support given to Dana Alarcón-Sajarópulos and to the University of Chile for the support in data collection and analysis.

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

## References

- Ng, M.; Fleming, T.; Robinson, M.; Thomson, B.; Graetz, N.; Margono, C.; Mullany, E.C.; Biryukov, S.; Abbafati, C.; Abera, S.F.; et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2014**, *384*, 766–781. [CrossRef]
- Kakamu, T.; Hidaka, T.; Kumagai, T.; Masuishi, Y.; Kasuga, H.; Endo, S.; Sato, S.; Takeda, A.; Koizumi, M.; Fukushima, T. Unhealthy changes in eating habits cause acute onset hypertension in the normotensive community-dwelling elderly-3 years cohort study. *Medicine* **2019**, *98*, e15071. [CrossRef]
- Pasqui, F.; Poli, C.; Colecchia, A.; Marasco, G.; Festi, D. Adverse Food Reaction and Functional Gastrointestinal Disorders: Role of the Dietetic Approach. *J. Gastrointest. Liver Dis.* **2015**, *24*, 319–327. Available online: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/1188> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef] [PubMed]
- Monsbakken, K.W.; Vandvik, P.O.; Farup, P.G. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome—Etiology, prevalence and consequences. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2006**, *60*, 667–672. [CrossRef] [PubMed]
- Lomer, M.C.E. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2015**, *41*, 262–275. [CrossRef] [PubMed]
- Turco, R.; Salvatore, S.; Miele, E.; Romano, C.; Marseglia, G.L.; Staiano, A. Does a low FODMAPs diet reduce symptoms of functional abdominal pain disorders? A systematic review in adult and paediatric population, on behalf of Italian Society of Pediatrics. *Ital. J. Pediatr.* **2018**, *44*, 53. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764491> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef] [PubMed]
- Vazquez-Roque, M.I.; Camilleri, M.; Smyrk, T.; Murray, J.A.; Marietta, E.; O'Neill, J.; Carlson, P.; Lamsam, J.; Janzow, D.; Eckert, D.; et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: Effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology* **2013**, *144*, 903–911. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357715> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef] [PubMed]
- Bascuñán, K.A.; Vespa, M.C.; Araya, M. Celiac disease: Understanding the gluten-free diet. *Eur. J. Nutr.* **2017**, *56*, 449–459. [CrossRef]
- Scarpato, E.; Auricchio, R.; Penagini, F.; Campanozzi, A.; Zuccotti, G.V.; Troncone, R. Efficacy of the gluten free diet in the management of functional gastrointestinal disorders: A systematic review on behalf of the Italian Society of Paediatrics. *Ital. J. Pediatr.* **2019**, *45*, 9. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635010> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]
- Golley, S.; Baird, D.; Hendrie, G.A.; Mohr, P. Thinking about going wheat-free? Evidence of nutritional inadequacies in the dietary practices of wheat avoiders. *Nutr. Diet.* **2019**, *76*, 305–312. [CrossRef]
- Wünsche, J.; Lambert, C.; Gola, U.; Biesalski, H.K. Consumption of gluten free products increases heavy metal intake. *NFS J.* **2018**, *12*, 11–15. [CrossRef]
- Bascuñán, K.A.; Roncoroni, L.; Branchi, F.; Doneda, L.; Scricciolo, A.; Ferretti, F.; Araya, M.; Elli, L. The 5 Ws of a gluten challenge for gluten-related disorders. *Nutr. Rev.* **2018**, *76*, 79–87. [CrossRef]
- Ontiveros, N.; López-Gallardo, J.A.; Vergara-Jiménez, M.J.; Cabrera-Chávez, F. Self-reported prevalence of symptomatic adverse reactions to gluten and adherence to gluten-free diet in an adult Mexican population. *Nutrients* **2015**, *7*, 6000–6015. [CrossRef]
- Young, E.; Stoneham, M.D.; Petrukevitch, A.; Barton, J.; Rona, R. A population study of food intolerance. *Lancet* **1994**, *343*, 1127–1130. Available online: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673694902348> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]

15. Hadjivassiliou, M.; Sanders, D.S.; Grünewald, R.A.; Woodroffe, N.; Boscolo, S.; Aeschlimann, D. Gluten sensitivity: From gut to brain. *Lancet Neurol.* **2010**, *9*, 318–330. [CrossRef]
16. Kurien, M.; Ludvigsson, J.F.; Sanders, D.S.; Zylberberg, H.M.; Green, P.H.; Sundelin, H.E.; Lebowitz, B. Persistent mucosal damage and risk of epilepsy in people with celiac disease. *Eur. J. Neurol.* **2018**, *25*, 592–e38. [CrossRef]
17. Luostarinen, L.; Himanen, S.-L.; Luostarinen, M.; Collin, P.; Pirttilä, T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2003**, *74*, 490–494. [CrossRef] [PubMed]
18. Danielsson, O.; Lindvall, B.; Hallert, C.; Vrethem, M.; Dahle, C. Increased prevalence of celiac disease in idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Behav.* **2017**, *7*, e00803. [CrossRef]
19. Zis, P.; Hadjivassiliou, M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* **2019**, *21*, 10. [CrossRef]
20. Tassorelli, C.; Diener, H.C.; Dodick, D.W.; Silberstein, S.D.; Lipton, R.B.; Ashina, M.; Becker, W.J.; Ferrari, M.D.; Goadsby, P.J.; Pozo-Rosich, P.; et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* **2018**, *38*, 815–832. [CrossRef]
21. Smith, L.B.; Lynch, K.F.; Kurppa, K.; Koletzko, S.; Krischer, J.; Liu, E.; Johnson, S.B.; Agardh, D. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children. *Pediatrics* **2017**, *139*, e20162848. [CrossRef] [PubMed]
22. Coburn, S.; Rose, M.; Sady, M.; Parker, M.; Suslovic, W.; Weisbrod, V.; Kerzner, B.; Streisand, R.; Kahn, I. Mental Health Disorders and Psychosocial Distress in Pediatric Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2020**, *70*, 608–614. Available online: [https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2020/05000/Mental\\_Health\\_Disorders\\_and\\_Psychosocial\\_Distress.16.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2020/05000/Mental_Health_Disorders_and_Psychosocial_Distress.16.aspx) (accessed on 14 June 2020). [CrossRef] [PubMed]
23. Pennisi, M.; Bramanti, A.; Cantone, M.; Pennisi, G.; Bella, R.; Lanza, G. Neurophysiology of the “Celiac Brain”: Disentangling Gut-Brain Connections. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 498. [CrossRef] [PubMed]
24. Larson, S.A.; Khaleghi, S.; Rubio-Tapia, A.; Ovsyannikova, I.G.; King, K.S.; Larson, J.J.; Lahr, B.D.; Poland, G.A.; Camilleri, M.J.; Murray, J.A. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology* **2017**, *152*, 830–839. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916669> (accessed on 14 June 2020).
25. Nilholm, C.; Larsson, E.; Roth, B.; Gustafsson, R.; Ohlsson, B. Irregular Dietary Habits with a High Intake of Cereals and Sweets Are Associated with More Severe Gastrointestinal Symptoms in IBS Patients. *Nutrients* **2019**, *11*, 1279. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195706> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef] [PubMed]
26. Halmos, E.P.; Power, V.A.; Shepherd, S.J.; Gibson, P.R.; Muir, J.G. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **2014**, *146*, 67–75. [CrossRef]
27. Roncoroni, L.; Bascuñán, K.A.; Doneda, L.; Scricciolo, A.; Lombardo, V.; Branchi, F.; Ferretti, F.; Dell’Osso, B.; Montanari, V.; Bardella, M.T.; et al. A Low FODMAP Gluten-Free Diet Improves Functional Gastrointestinal Disorders and Overall Mental Health of Celiac Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2018**, *10*, 1023. [CrossRef]
28. Catassi, C.; Alaedini, A.; Bojarski, C.; Bonaz, B.; Bouma, G.; Carroccio, A.; Castillejo, G.; De Magistris, L.; Dieterich, W.; Di Liberto, D.; et al. The overlapping area of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): An update. *Nutrients* **2017**, *9*, 1268. [CrossRef]
29. Bach, J.-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 911–920. [CrossRef]
30. Bibbò, S.; Pes, G.M.; Usai-Satta, P.; Salis, R.; Soro, S.; Colosso, B.M.; Dore, M.P. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine* **2017**, *96*, e8562. [CrossRef]
31. Cartee, A.; Murray, J.A. The gluten-free diet: An historical perspective and its use by people without coeliac disease. *Med. J. Aust.* **2020**, *212*, 111–112. [CrossRef] [PubMed]
32. Estévez, V.; Ayala, J.; Vespa, C.; Araya, M. The gluten-free basic food basket: A problem of availability, cost and nutritional composition. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2016**, *70*, 1215–1217. [CrossRef] [PubMed]
33. Cabrera-Chávez, F.; Granda-Restrepo, D.M.; Arámburo-Gálvez, J.G.; Franco-Aguilar, A.; Magaña-Ordorica, D.; Vergara-Jiménez, M.D.; Ontiveros, N. Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet in Colombian Adult Population. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2016**, *2016*, 4704309. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27648068> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]

34. Cabrera-Chávez, F.; Dezar, G.V.; Islas-Zamorano, A.P.; Espinoza-Alderete, J.G.; Vergara-Jiménez, M.J.; Magaña-Ordorica, D.; Ontiveros, N. Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population. *Nutrients* **2017**, *9*, 81. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117706> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]
35. Ontiveros, N.; Rodríguez-Bellegarrigue, C.I.; Galicia-Rodríguez, G.; Vergara-Jiménez, M.D.; Zepeda-Gómez, E.M.; Arámburo-Gálvez, J.G.; Gracia-Valenzuela, M.H.; Cabrera-Chávez, F. Prevalence of Self-Reported Gluten-Related Disorders and Adherence to a Gluten-Free Diet in Salvadoran Adult Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 786. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670007> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]
36. Arámburo-Gálvez, J.G.; Beltrán-Cárdenas, C.E.; Gerala André, T.; Carvalho Gomes, I.; Macêdo-Callou, M.A.; Braga-Rocha, É.M.; Mye-Takamatu-Watanabe, E.A.; Rahmeier-Fietz, V.; Figueroa-Salcido, O.G.; Vergara-Jiménez, M.D.; et al. Prevalence of adverse reactions to gluten and people going on a gluten-free diet: A survey study conducted in Brazil. *Medicina* **2020**, *56*, 163. [CrossRef]
37. Mondragon, A.; Araya, M.; Roessler, J.L.; Rios, G.; Bergenfreid, C.; Alarcon, T. Does a gluten free diet affects the celiac patient's family diet? *Rev. Chil. Nutr.* **1999**, *26*, 53–61.
38. Hall, N.J.; Rubin, G.; Charnock, A. Systematic review: Adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2009**, *30*, 315–330. [CrossRef]
39. Fardet, A. Characterization of the Degree of Food Processing in Relation with Its Health Potential and Effects. In *Advances in Food and Nutrition Research*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018; Volume 85, pp. 79–129.
40. Arámburo-Gálvez, J.G.; Carvalho Gomes, I.; André, T.G.; Beltrán-Cárdenas, C.E.; Macêdo-Callou, M.A.; Braga Rocha, É.M.; Mye-Takamatu-Watanabe, E.A.; Rahmeier-Fietz, V.; Figueroa-Salcido, O.G.; Cárdenas-Torres, F.I.; et al. Translation, Cultural Adaptation, and Evaluation of a Brazilian Portuguese Questionnaire to Estimate the Self-Reported Prevalence of Gluten-Related Disorders and Adherence to Gluten-Free Diet. *Medicina* **2019**, *55*, 593. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540157> (accessed on 14 June 2020). [CrossRef]



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## ANEXO 4. Certificado de estancia de investigación.



### CERTIFICADO

La Srta. Dana Alarcón Sajaropulos, Pasaporte N° G 34594342, estudiante de Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales, de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, México, ha realizado en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Mönckeberg Barros (INTA), de la Universidad de Chile, una estadía de investigación entre el 1º de julio y el 31 de diciembre del año 2019.

Durante este período, la Srta. Alarcón ha trabajado en un proyecto colaborativo entre el profesor Noé Ontiveros de la Universidad de Sonora, y la profesora Magdalena Araya del INTA de la Universidad de Chile. El estudio tiene por objetivo establecer la frecuencia de las intolerancias digestivas en la población, cómo las viven y cómo las manejan. La participación de la Srta. Alarcón contempla un período de trabajo presencial en Chile entre julio y octubre, período en que Dana ha recolectado los datos del estudio, y un período de trabajo a distancia, durante el cual Dana y el equipo chileno terminarán el análisis de resultados y escribirán los artículos que correspondan.

El trabajo de Dana ha sido de excelencia y lo ha realizado bajo la tutela académica de la profesora M. Araya.

  
Dra. Ana María Ronco  
Profesora Titular  
Directora Escuela de Postgrado  
INTA, Universidad de Chile



  
Dra. Magdalena Araya Q.  
Profesora Titular  
Unidad Nutrición Humana  
INTA, Universidad de Chile

Santiago, 15 de octubre de 2019

**ANEXO 5. Formato de informe de actividades realizadas beca de movilidad extranjera.**



**FORMATO DE INFORME DE ACTIVIDADES REALIZADAS  
BECA DE MOVILIDAD EXTRANJERA**

Nombre del becario: <b>ALARCÓN</b> Apellido Paterno		<b>SAJARÓPULOS</b> Apellido Materno		<b>DANA</b> Nombre(s)	
No. de becario:		CVU: <b>967284</b>		Grado: <b>MAESTRÍA</b>	
Institución Origen: <b>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA</b>					
Nombre del Programa de Posgrado: <b>MAESTRIA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN Y ALIMENTOS MEDICINALES</b>					
Institución Destino: <b>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, UNIVERSIDAD DE CHILE</b>					
País: <b>CHILE</b>					
Modalidad:	En el extranjero	Movilidad nacional	En los sectores de interés		Programas de Doble Titulación
	<b>X</b>		En el país	En el extranjero	
Periodo de la Beca Mixta:		de: 01 / 06 / 2019	a: 30 / 11 / 2019		
		dd / mm / aaaa	dd / mm / aaaa		

**Actividades Realizadas (elegir una opción de calificación):**

Desempeño Académico	Satisfactorio	<input checked="" type="checkbox"/>	No Satisfactorio	<input type="checkbox"/>
Cumplimiento del plan de trabajo presentado	Si cumplió	<input checked="" type="checkbox"/>	No cumplió	<input type="checkbox"/>
Cumplió con el objetivo de la Beca de Movilidad en el extranjero	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

**Comentarios sobre la evaluación:**

*Dana cumple con excelencia sus trabajos, participa en un estudio de investigación que ha tenido 3 1/2 meses de trabajo porencial y luego se vinculará trabajando los datos y redactando los datos autorizados en 3 meses. Estaremos evaluando la posibilidad de una segunda visita al terminar el artículo para que lo presente en una reunión regional*

*[Handwritten signature]*

V. B. Del Coordinador Académico de Posgrado

*[Handwritten signature]*  
Nombre y firma del Co tutor

Nombre y firma del Tutor  
*[Handwritten signature]*  
Francisco Cabrera Chávez

*[Handwritten signature]*  
Nombre y firma del Becario  
Dana Alarcón Sajarópulos

Fecha de evaluación: 10 / 12 / 2019  
dd mm aaaa

**ANEXO 6.** Carta de materia cursada “Seminarios de inmunología digestiva, patologías asociadas y cuadros emergentes” por la Universidad de Chile.



**A QUIEN CORRESPONDA**

Certifico que La Srta. Dana Alarcón Sajaropulos, Pasaporte Nº G 34594342, estudiante de Maestría en Ciencias de la Nutrición y Alimentos Medicinales, de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa, México, ha realizado como alumna libre, entre agosto y octubre 2019 la asignatura “*Seminarios de inmunología digestiva, patologías asociadas y cuadros emergentes*”, dictada en el programa de Magister en Nutrición y Alimentos, en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Mönckeberg Barros (INTA), de la Universidad de Chile.

La Srta. Alarcón cumplió el curso con excelencia, obteniendo una final nota 6 (sobre 7).

Dra. Magdalena Araya  
Profesora Titular  
INTA, Universidad de Chile

En Santiago, al 15 de octubre de 2019

Avda. El Líbano 5524, Macul  
Casilla 138, Correo 11, Santiago-Chile  
www.inta.cl

Teléfonos:  
Información: (56) 2 2978 1400  
Dirección: (56) 2 2978 1411

Docencia: (56) 2 2978 1451  
Extensión: (56) 2 2978 1401  
CEDINTA: (56) 2 2978 1467

Asistencia Técnica: (56) 2 2978 1404  
Contabilidad: (56) 2 2978 1416  
Fax: (56) 2 2221 4030

## ANEXO 7. Constancia de participación en Feria Científica EUREKA.



### Constancia de Participación

La Dirección de Extensión y Comunicaciones del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos Dr. Fernando Monckeberg Barros, expresa su reconocimiento a **Dana Alarcón** por su valiosa participación como Anfitrión del stand **El Rosco de la nutrición y vida saludable** en Feria Científica **EUREKA: La ciencia es de todos atrevete a vivirla**, organizada por el Proyecto Asociativo Regional EXPLORA RM Norte-CONICYT, realizada el 6 de octubre de 2019 en el Centro Gabriela Mistral, región Metropolitana, Chile.

Atentamente,

  
Dra. Sylvia Cruchet M.  
Directora de Extensión y Comunicaciones

Santiago Chile, Octubre 2019