



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: ENFERMEDAD CELÍACA**

Autor: ÁNGELA PARDO RISCO

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: MARÍA PAZ RECIO VISEDO

Índice

Resumen.....	2
Introducción	2
Objetivos.....	3
Material y métodos.....	4
Resultados	4
Epidemiología	4
Patogénesis.....	5
Sintomatología.....	7
Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca	9
Complicaciones.....	10
Diagnóstico	10
Tratamiento	15
Futuras estrategias	16
Otras formas de sensibilidad al gluten.....	17
Conclusiones.....	18
Bibliografía.....	18

Resumen

Conocemos como enfermedad celíaca (EC) un tipo de trastorno inmunológico intestinal, de carácter crónico, que se pone de manifiesto al contacto de la mucosa intestinal con una de las proteínas principales del trigo, la cebada y el centeno; el gluten. Ante la ingesta de gluten se desencadena un proceso inflamatorio en el intestino delgado, que conduce a la atrofia vellositaria, síndrome de malabsorción y otras manifestaciones realmente variables.

La EC presenta una prevalencia del 1%, aunque esta aumenta en personas con haplotipo HLA DQ2 y DQ8, es decir, la enfermedad tiene un fuerte componente genético. Otros factores ambientales pueden favorecer el desarrollo de la EC.

El diagnóstico de la EC se realiza principalmente mediante el examen histológico de pequeñas biopsias del intestino, además del estudio de la historia clínica, test serológico, estudio genético y endoscopia.

El único tratamiento eficaz ante la EC es la dieta completamente libre de gluten.

En este trabajo se trata de recopilar información clave en cuanto a la enfermedad con el fin de conocer los mecanismos de desarrollo de la misma, así como las técnicas disponibles en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: enfermedad celíaca, celiaquía, gluten, sensibilidad.

Introducción

La enfermedad celíaca es un tipo de trastorno inmunológico intestinal, de carácter crónico, que se pone de manifiesto al contacto de la mucosa intestinal con una de las proteínas principales del trigo, la cebada y el centeno, denominada gluten.

El gluten es una proteína formada por prolaminas, que constituyen la fracción del gluten soluble en alcohol, y gluteninas, proteínas insolubles en alcohol¹. Las prolaminas constituyen la proteína más importante en la etiopatogenia de la enfermedad celíaca; la prolamina del trigo se denomina gliadina, la de la cebada, hordeína, y la del centeno, secalina. Estas tres proteínas son ricas en aminoácidos prolina y glutamina².

FRACCIONES DE OSBORNE ³	TRIGO	CENTENO	CEBADA	AVENA	MAIZ	ARROZ	MIJO
ALBÚMINAS	Leucisina						
GLOBULINAS	Edestina			Avenalina			
PROLAMINAS	Gliadina	Secalina	Hordeína	Avenina	Zeina	Orizina	Kafirina
GLUTELINA	Glutenina	Secalinina	Hordenina		Zeanina	Orizenina	

Podemos encontrar gluten en el trigo, la cebada y el centeno, y en otros cereales en menor medida, como espelta y triticale⁶. Su valor nutritivo no es destacable, pero se utiliza con frecuencia en industria alimentaria debido a sus propiedades tecnológicas⁴. Es responsable de

la elasticidad de las masas que se usan en panadería y pastelería, y confiere a los alimentos que lo contienen una gran esponjosidad y una consistencia muy agradable^{2,5}.

El grano de los cereales mencionados contiene otros elementos, como almidón, el germen o el salvado, que no producen ningún daño a las personas con EC⁶.

La avenina, o prolamina de la avena, no suele ser desencadenante de EC. Sin embargo, se recomienda a los enfermos celíacos excluir la avena de la dieta, ya que es muy susceptible de contaminación cruzada².

La ingesta de gluten es el factor desencadenante de la EC, aunque es de gran importancia la carga genética. La enfermedad está determinada por los haplotipos HLA, o genes del complejo mayor de antígenos de histocompatibilidad. El complejo mayor de antígenos de histocompatibilidad tiene por función la regulación de los marcadores celulares que diferencian las estructuras propias del organismo de aquellas que son ajenas al mismo. La EC se desarrolla en personas con haplotipo HLA DQ2 y DQ8. Este hecho hace sospechar de la importancia del papel de los linfocitos T CD4 en la patogénesis de la EC^{7,8}. Otros factores de carácter ambiental también pueden condicionar el desarrollo de la enfermedad; tipo de parto, lactancia, infecciones...⁹.

La clínica más habitual de la EC viene caracterizada por molestias gastrointestinales, fatiga crónica, deficiencias nutricionales, déficit de crecimiento... Las manifestaciones extraintestinales, como anemia, dermatitis herpetiforme y osteoporosis, son más frecuentes en adultos, mientras que en niños es más habitual encontrar manifestaciones típicas gastrointestinales como diarrea, vómitos, hinchazón..., junto con anemia y retraso del crecimiento. Tratamos con una enfermedad infradiagnosticada, debido a la falta de especificidad de sus manifestaciones clínicas, que además presentan gran variación según la edad del individuo y la presentación de la enfermedad². Por ello se hacen tan importantes las técnicas de diagnóstico y tratamiento de la patología.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica mediante la recogida de información sobre la EC, ya que el mejor conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, así como de sus vías inmunogénicas y otras características, puede contribuir al desarrollo de métodos de abordaje de la enfermedad, como nuevas técnicas de diagnóstico o modalidades terapéuticas para su tratamiento.

Al estar tratando con una enfermedad claramente infradiagnosticada, conocer los diferentes patrones de presentación y ser capaces de identificar cada una de las formas de la enfermedad es esencial para combatir el trastorno autoinmune. El diagnóstico precoz y tratamiento temprano, mediante la instauración de una dieta libre de gluten, favorece tanto la normalización del estado de salud como la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos encontrados en las bases de datos Pubmed, Sciencedirect y en la herramienta Google Académico, relacionados con los temas “Enfermedad celíaca” o “Gluten”, todos ellos publicados en los últimos diez años, en castellano y en inglés.

Así mismo, se han recogido datos proporcionados por el protocolo para el diagnóstico de la EC realizado por el Ministerio de Sanidad y de la página oficial de la FACE (Federación de Asociaciones de Celiacos de España).

Se ha tratado de combinar y presentar toda la información recogida de manera precisa, para aportar una revisión completa sobre la enfermedad celíaca.

Resultados

Epidemiología

Tanto la incidencia como la prevalencia de EC se encuentran en continuo aumento, habiéndose triplicado en algunos países en un periodo de tan solo 15 años. Este aumento puede deberse, en parte, a la mejora de técnicas de cribado y diagnóstico, pero es evidente el incremento real de la frecuencia de la enfermedad. Algunos estudios epidemiológicos recientes señalan que la prevalencia se encuentra en torno al 1% en la población mundial^{6,9}.

En países europeos la prevalencia es mayor, lo que puede deberse a que el trigo es el cereal con mayor índice de consumo. La prevalencia de EC más alta registrada hasta el momento es del 5,6% en una población de refugiados en el norte de África¹⁰. Se especula que alrededor del 75% de los enfermos celíacos no se encuentran diagnosticados^{5,6,9}.

Es más frecuente en mujeres; por cada hombre con EC, hay dos mujeres con la misma enfermedad². No se aprecian diferencias, sin embargo, en cuanto a la edad. Podemos diagnosticar EC tanto a niños como a adultos, es decir, no es una enfermedad infantil^{6,7,9}.

Además, la prevalencia aumenta considerablemente en personas con antecedentes familiares, pudiendo llegar a un 4,5%². Hay otros factores que pueden aumentar la frecuencia de la enfermedad, como¹⁰:

TRASTORNO	PREVALENCIA DE EC
Síndrome de Down	5 – 12%
Síndrome de Turner	3%
Síndrome de Williams	3 – 10%
Deficiencia selectiva de IgA	2 – 10%
Diabetes mellitus de tipo I	6 - 7%
Síndrome de Sjögren	5%
Enfermedad de tiroides	2 – 4%

La mortalidad en personas con EC duplica la de la población general, frecuentemente debido a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y neoplasias malignas.

Patogénesis

La EC se desarrolla a partir de la ingesta de gluten, proteína presente en los cereales trigo, cebada y centeno.

La gliadina es un componente del gluten que produce una reacción tóxica en los enterocitos, dando lugar a una reacción autoinmunitaria debido a la conversión de células linfocíticas en linfocitos T citotóxicos (LTc). De este modo, las propias células de la inmunidad atacan a las vellosidades de los enterocitos, perdiéndose superficie de absorción, es decir, finalmente produce una lesión histológica. Los pacientes con enfermedad celiaca suelen presentar una hiperplasia de las criptas de las vellosidades para compensar la pérdida de la superficie de absorción⁷.

La digestión de la gliadina es problemática; la degradación de la glutamina y la prolina es más complicada que la de otros péptidos. Son resistentes a la acidez gástrica, así como a las enzimas pancreáticas y a las peptidasas intestinales. Además, estos aminoácidos son capaces de estimular por si mismos los linfocitos T¹. Hay regiones de la gliadina que no se llegan a digerir, quedando un péptido de α – gliadina, llamado péptido 33 – mer, ya que se compone de 33 aminoácidos capaces de resistir a las proteasas del tracto digestivo. El péptido 33 – mer tiene un tiempo de vida media mayor a 20 horas, por lo que se especula que tendría amplia oportunidad para actuar como antígeno y estimular la proliferación de células T^{2,4}.

Este tipo de péptidos atraviesan la barrera del intestino por vía transcelular, paracelular, o bien unidos a la inmunoglobulina A secretora. Se cree que este proceso se ve favorecido por el aumento de permeabilidad derivado de las infecciones tempranas. Además, el paso de péptidos podría estar mediado por acción de la zonulina, una proteína que produce la apertura de las uniones estrechas intestinales, cuya liberación se estimula por la presencia de gliadina^{4,11}.

El péptido 33 – mer, en el interior de la mucosa intestinal, sufre una deamidación por acción de la enzima transglutaminasa tisular 2 (tTG2). Dicha enzima se encuentra de forma natural en la mucosa intestinal, pero se expresa en mayor medida en condiciones de inflamación o daño tisular. La molécula de glutamina, que se encontraba cargada positivamente, gracias a esta deamidación, invierte su carga transformándose en ácido glutámico¹. Quedan expuestos, de esta forma, tres epítopes localizados alrededor de tres residuos de glutamato, con lo que la proteína puede interactuar con las células presentadoras de antígeno. Se desarrolla entonces una alta afinidad por los heterodímeros HLA – DQ2 y HLA – DQ8⁴.

El fragmento de péptido 33 – mer modificado por la tTG2 estimula los dos tipos de respuesta inmune; en cuanto a la respuesta innata, tendremos una sobre – expresión de interleucina 15 (IL15), con la consecuente activación de linfocitos *natural killer*, los cuales ejercen su acción citotóxica sobre las células del intestino. La respuesta adaptativa consiste en la proliferación de linfocitos T CD4, que se activan ante la interacción con la gliadina presentada por las células presentadoras de antígenos con el HLA DQ2 o HLA DQ8. Esto lleva a la producción de citoquinas pro – inflamatorias como interferón γ . Se desencadena una cascada inflamatoria, con la liberación de metaloproteinasas 1, 3 y 9, que inducen el daño final de la mucosa intestinal^{2,4,11}.

Paralelamente, la gliadina – tTG2 estimula la producción de autoanticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa (tTG), esenciales en el diagnóstico⁴.

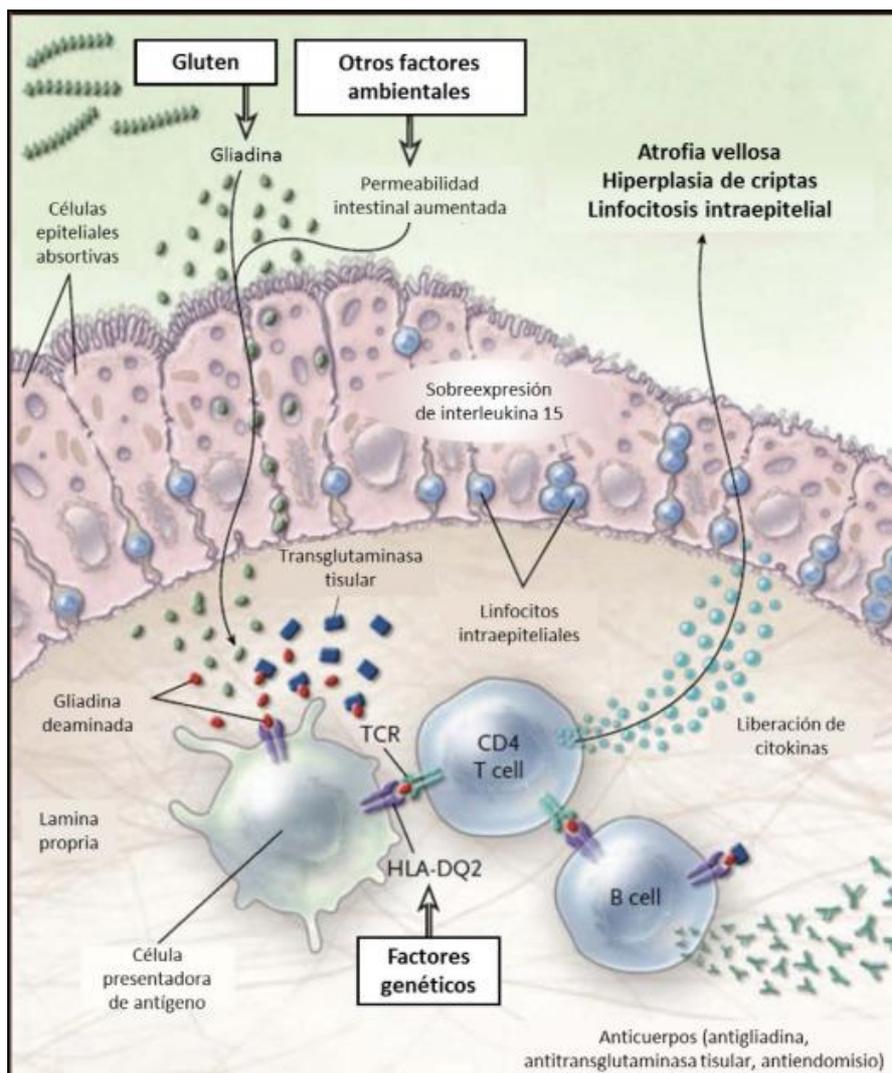


Fig. 1 de “Enfermedad celíaca: revisión”²
En la ilustración se observa el mecanismo por el que los péptidos resultantes de la digestión del gluten pasan a través de la pared intestinal. Se activa la respuesta innata por estimulación de la producción de IL15. La transglutaminasa tisular produce una deaminación de la gliadina facilitando la unión del mismo al HLA DQ2 y DQ8. Se activa entonces la respuesta inmune adaptativa con la proliferación de linfocitos T que atacan a las células propias del intestino. Así mismo, se generan anticuerpos con distintas dianas, que servirán en el diagnóstico de la enfermedad.

La EC se manifiesta casi exclusivamente en individuos que presentan los haplotipos HLA DQ2 o HLA DQ8. La prevalencia es mayor para pacientes homocigotos para HLA DQ2. Es importante mencionar que, aunque la inmensa mayoría de los celíacos presentan los haplotipos de HLA mencionados, pocas personas con dicha característica son celíacos. Es decir, existen otros factores, ambientales o genéticos, que contribuyen a la expresión de la enfermedad^{7,9}.

Se conocen algunos de los genes no HLA implicados en la EC, como COELIAC2, COELIAC3 y COELIAC4.

En cuanto a los factores ambientales podemos considerar factores de protección⁹:

- Lactancia materna
- Introducción temprana de gluten
- Parto por vía vaginal

También factores de riesgo, que aumentan la probabilidad de desarrollar EC⁹:

- Infecciones por *Helicobacter pylori*
- Exposición a antibióticos en edad temprana
- Situación socioeconómica favorable
- Nacimiento en primavera y verano

- Infecciones virales

Sintomatología

Todo el proceso anteriormente comentado lleva a la sintomatología de la enfermedad, la cual es muy variada; puede producir una malabsorción muy evidente, pero también puede ser completamente asintomática. Además, las manifestaciones gastrointestinales no son específicas, pudiéndose confundir fácilmente una EC con otras patologías, como el síndrome del intestino irritable^{2,7}.

Las manifestaciones clínicas serán diferentes en función de la edad del paciente. En niños la EC se caracteriza habitualmente por síntomas gastrointestinales, así como por un marcado retraso del crecimiento. Los adultos suelen sufrir menos manifestaciones digestivas; tan solo los individuos que tengan afectación de gran parte del intestino van a presentar diarrea, esteatorrea y una posible pérdida de peso. Serán más comunes ciertos signos extraintestinales derivados de la malabsorción de micronutrientes en gran medida.

Debemos distinguir las distintas presentaciones que puede adoptar la EC, ya que es de gran importancia su identificación a la hora de realizar un diagnóstico^{2,6,9,10,11}:

- **EC asintomática o silente:** frecuente en población adulta, diagnosticada con serología y biopsia en pacientes que carecen de síntomas. El paciente no detecta ningún síntoma, aunque sí se produce una atrofia vellositaria en la mucosa del intestino.
- **EC sintomática clásica:** el paciente presenta síntomas derivados de una malabsorción evidente, como diarrea, vómitos, detención del crecimiento, esteatorrea, palidez, letargia, pérdida de peso, hinchazón abdominal, y edemas debidos a la hipoproteinemia. Es la presentación más frecuente en niños, y, sin embargo, es bastante inusual entre adultos.
- **EC sintomática no clásica:** es más habitual que la EC sintomática clásica. Esta presentación incluye las formas de EC monosintomáticas y subclínicas. En esta forma de EC no se observan síntomas de tipo gastrointestinal muy destacables, ni malabsorción evidente. Podemos observar ciertos síntomas como reflujo, dolor abdominal, hinchazón, vómitos o dispepsia, pero no son muy importantes. Algunas de las manifestaciones más comunes de esta presentación pueden ser anemia ferropénica (a menudo constituye el único síntoma de la EC no clásica), dermatitis herpetiforme, osteoporosis u osteopenia, infertilidad, déficits vitamínicos, fatiga, síndromes psiquiátricos y manifestaciones neurológicas, como ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, epilepsia o demencia y depresión. Esta presentación se da normalmente en la infancia tardía y en la edad adulta; los niños con EC no clásica suelen ser de talla baja, y a menudo presentan síntomas neurológicos y retraso de la pubertad.
- **EC potencial o latente:** pacientes con serología positiva y antígeno leucocitario humano compatible con la EC, pero con biopsia de intestino delgado normal. Son personas que pueden desarrollar una EC si continúan ingiriendo gluten en la dieta, pero también existe la posibilidad de que la serología se vuelva negativa tras un periodo de tiempo.
- **EC refractaria:** se caracteriza por la persistencia de las manifestaciones clínicas e histológicas tras una exclusión estricta del gluten en la dieta durante, al menos, un

periodo de doce meses, y en ausencia de otros motivos que expliquen la atrofia vellositaria. Afecta, aproximadamente, al 2% del total de pacientes con EC. Podemos dividir la EC refractaria en dos tipos:

- **EC refractaria primaria:** el individuo nunca ha respondido a una dieta libre de gluten.
- **EC refractaria secundaria:** el individuo mejora tras un periodo de exclusión de gluten, pero posteriormente vuelve a empeorar.

También puede clasificarse en función de la caracterización de los linfocitos intraepiteliales (LIE):

- **EC refractaria de tipo I:** LIE inmunofenotípicamente normales. Esta presentación es relativamente frecuente, y algunos individuos son respondedores a tratamiento con corticoides.
- **EC refractaria de tipo II:** LIE inmunofenotípicamente aberrantes, sin receptores de superficie CD3, CD4 y CD8, pero con CD3 en el citoplasma. Es común que este tipo de EC conduzca al desarrollo de linfoma de células T asociado a enteropatía. Es una presentación menos frecuente que la anterior.

A menudo se habla del “iceberg de la enfermedad celíaca” para hacer referencia a la sintomatología de la enfermedad. La parte sumergida del iceberg representa los casos de enfermedad no diagnosticados, ya que lo constituyen las formas silente y latente. Los casos representados por la parte superior son los diagnosticados, ya que manifiestan una sintomatología mucho más evidente.

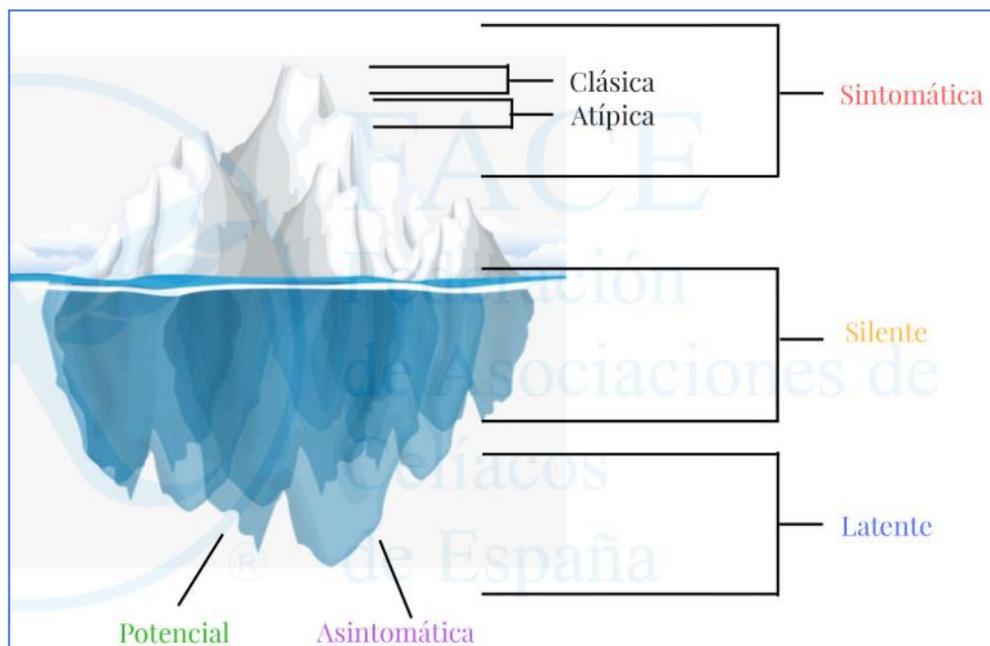


Fig. 2; celiacos.org por FACE⁶. Representación de las presentaciones de la enfermedad celíaca en forma de iceberg.

Las manifestaciones de la EC pueden considerarse síntomas mayores o síntomas menores²:

Síntomas menores

- **Dispepsia**
- **Distensión abdominal, hinchazón**
- **Diarrea**
- **Estreñimiento**
- **Anemia**
- **Fatiga**
- **Aumento de transaminasas**
- **Infertilidad**
- **Alteraciones neurológicas centrales y periféricas**
- **Osteoporosis**
- **Déficit de crecimiento**
- **Defectos en el esmalte dental**
- **Dermatitis herpetiforme**

Síntomas mayores

- **Malabsorción causante de diarrea, esteatorrea, pérdida de peso**
- **Calambres**
- **Tetania**
- **Edema periférico debido a alteración en los electrolitos**
- **Hipoalbuminemia**

Enfermedades asociadas a la enfermedad celíaca

Existen algunas enfermedades que pueden preceder a la EC, aunque también es posible que se desarrollen simultáneamente o tras la aparición de la misma. Los pacientes que sufren estas patologías se consideran grupos de riesgo de aparición de EC⁶.

Las principales son⁶:

- **Dermatitis herpetiforme:** erupción cutánea pruriginosa, con ampollas o vesículas que aparecen, generalmente, en codos, rodillas, espalda y glúteos, y habitualmente de forma simétrica. Es una enfermedad crónica de causa desconocida.
- **Diabetes mellitus tipo I:** trastorno autoinmune caracterizado por una disminución de la secreción normal de insulina por las células del páncreas, que lleva a una situación de hiperglucemia.
- **Intolerancia a la lactosa:** patología que surge de la incapacidad del individuo para digerir la lactosa, debido al déficit de lactasa. El consumo de lactosa en individuos que carecen de esta enzima produce síntomas como dolor abdominal, hinchazón, flatulencia y diarrea. Personas con EC sufren atrofia de la mucosa intestinal, zona de producción de lactasa, por lo que se desarrolla la intolerancia a la lactosa. Habitualmente, con una dieta libre de gluten este problema desaparece.
- **Déficit selectivo de IgA:** trastorno del sistema inmunitario que se caracteriza por la disminución o desaparición de la secreción de inmunoglobulina A. Pacientes con esta patología tienen tendencia a sufrir de manera más frecuente infecciones de las vías respiratorias y auditivas, así como asma, alergias y procesos diarreicos. El déficit selectivo de IgA dificulta el diagnóstico por detección de anticuerpos de EC, pudiendo dar lugar a un falso negativo.
- **Síndrome de Down:** es un trastorno genético determinado por la trisomía del cromosoma 21. Personas con síndrome de Down presentan una prevalencia de EC especialmente elevada.

- **Enfermedad hepática:** se relaciona el diagnóstico tardío de EC con multitud de patologías relacionadas con el hígado, aunque se observa, generalmente, una mejoría de las mismas tras la instauración de la dieta libre de gluten.
- **Enfermedad de tiroides:** pacientes celíacos tienen una prevalencia especialmente alta de enfermedades de tiroides, como tiroiditis autoinmunes, tiroiditis linfocitaria o enfermedad de Graves – Basedow. Es más común el hipotiroidismo que el hipertiroidismo.

Complicaciones

Los pacientes con EC presentan un riesgo 1,29 veces mayor de desarrollar procesos neoplásicos intestinales y extra – intestinales, entre los cuales destacan patologías como¹¹:

- **Linfoma no Hodking de células T asociado a enteropatía:** el tiempo medio de aparición es de 5 a 10 años. En ocasiones, la EC se diagnostica posteriormente a la detección del linfoma. Se suele desarrollar en el yeyuno, pero también puede darse en otras regiones del tracto digestivo. En el momento del diagnóstico suele encontrarse en fases avanzadas. Se sospecha de linfoma no Hodking por síntomas como pérdida de peso, diarrea persistente, anorexia y dolor abdominal, manteniéndose todo ello tras la exclusión de gluten de la dieta. Puede observarse, además, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o eritema cutáneo. Se trata con quimioterapia y cirugía, siendo la probabilidad de supervivencia solamente del 13%.
- **Adenocarcinoma de intestino delgado:** el tiempo medio de aparición es de 8 años. Su pronóstico es mejor que el del linfoma no Hodking, siendo la probabilidad de supervivencia en este caso del 58%, debido a la posibilidad de resección quirúrgica completa del yeyuno y duodeno, donde suele desarrollarse.

También se ha observado un mayor riesgo de adenocarcinoma orofaríngeo, esofágico, pancreático y neoplasias hepato biliares. Se especula, por el contrario, que el riesgo de cáncer de mama y de pulmón se encontraría disminuido en pacientes con EC, aunque no se conocen los motivos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se realiza mediante cuatro procesos^{2,7,9,11}:

- **Estudio clínico**
- **Marcadores serológicos**
- **Estudio genético**
- **Biopsia del intestino delgado**

Es importante la diferenciación de la EC de otros trastornos como la sensibilidad al gluten no celiaca y la alergia al trigo. En dichas patologías puede encontrarse sintomatología similar a la de la EC, pero no se observan los marcadores serológicos característicos ni lesiones en la biopsia del intestino. También se debe tener en consideración el hecho de que las manifestaciones clínicas de la EC pueden confundirse con otras patologías, como gastritis

provocada por *Helicobacter pylori*, síndrome del intestino irritable o algunos síndromes neurológicos¹⁰.

El diagnóstico de EC en las primeras fases permite establecer un tratamiento temprano y evitar complicaciones secundarias a la enfermedad.

Estudio clínico

Se debe hacer especial hincapié en el cribado de EC en personas con familiares de primer grado que padezcan EC o dermatitis herpetiforme. Además, en personas con síndrome de malabsorción, anemias de tipo crónico y otras enfermedades asociadas a EC, como déficit selectivo de IgA o diabetes mellitus de tipo I⁷.

Se debe sospechar una EC en personas con las siguientes manifestaciones¹⁰:

Síntomas gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, estreñimiento...)	Dermatitis herpetiforme	Fatiga crónica
Dolor o inflamación en articulaciones	Síntomas neurológicos (ataxia, migraña, déficit de atención...)	Osteoporosis u osteopenia
Infertilidad y pérdida recurrente del feto en embarazos	Detención del crecimiento y retraso de la pubertad	Defectos del esmalte dental
Desordenes autoinmunes	Enfermedades asociadas a la EC	Ausencia de enteritis autolimitadas en el historial

En niños, se buscarán especialmente síntomas como la detención del crecimiento, el retraso de la pubertad, falta o aumento de apetito, pérdida de peso e irritabilidad. Los síntomas digestivos se investigan cuando no se pueden explicar por otras causas. Por lo general, el más frecuente es la diarrea. Los adultos van a presentar con mayor frecuencia una EC no clásica con síntomas gastrointestinales inespecíficos, entre los que encontramos con mayor frecuencia el estreñimiento. Destacan las manifestaciones extraintestinales, especialmente ansiedad, depresión y ataxia⁹.

La EC es una enfermedad claramente infradiagnosticada debido a que, a menudo, se presenta en forma atípica con síntomas mayoritariamente inespecíficos. Un individuo no diagnosticado es, por consiguiente, un individuo no tratado. El desarrollo de esta enfermedad sin tratamiento se asocia con complicaciones a largo plazo, como anemia crónica, detención del crecimiento, retraso de la pubertad, infertilidad, desordenes autoinmunes asociados, osteoporosis y otras menos comunes⁹.

Marcadores serológicos

Tras el estudio intensivo de la historia clínica y el análisis de las manifestaciones, se realiza un estudio serológico. Sospechamos de EC en un individuo que presenta anemia ferropénica y algunos déficits de vitaminas y minerales, como calcio, vitamina D, vitamina B12 o ácido fólico^{7,10}.

De especial importancia es el análisis de anticuerpos que definen la EC. Tenemos distintos anticuerpos disponibles para el diagnóstico^{2,9,10,11}:

- **Anticuerpos antiendomiso (EMA):** el endomiso es una proteína del tejido conectivo, que se encuentra en la miofibrilla del músculo liso del tracto gastrointestinal. Los EMA se dirigen contra esta proteína. En concreto, los EMA que ofrecen mayor exactitud diagnóstica son los de isotipo IgA; su sensibilidad es variable, normalmente alrededor de un 90%, pero su especificidad se acerca al 100%, ya que solo reconocen epítomos de transglutaminasa relacionados con la EC. El análisis de EMA se realiza por inmunofluorescencia. Estos anticuerpos se negativizan al realizar una dieta sin gluten.
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG):** están dirigidos contra la enzima transglutaminasa. Los tTG pueden ser de isotipo IgA o de isotipo IgG, y ambos tienen una especificidad de alrededor del 90% y una sensibilidad mayor al 95%. Se analizan por inmunoadsorción con ELISA. Se usan tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la EC, por lo que es la herramienta más utilizada, y actualmente las guías del *American College of Gastroenterology* lo consideran el test de primera elección². Es de especial utilidad en pacientes que presentan déficit selectivo de IgA. Sin embargo, son bastante caros, lo cual limita su uso.
- **Anticuerpos anti gliadina (AGA):** estos anticuerpos se dirigen a péptidos inmunodominantes, que se producen en la digestión de la gliadina y sufren una reacción de deamidación por TG2. También encontramos AGA de isotipo IgA e isotipo IgG. Ambos presentan una sensibilidad del 75 – 80%, y una especificidad de 80 – 90%. Podemos tener falsos positivos ante enfermedades como el síndrome de Chron o ciertas enteritis, por lo que no tienen demasiada importancia en la práctica. Se determinan por inmunoadsorción con ELISA.

Actualmente se encuentran en proceso de desarrollo unas tiras reactivas que hacen posible la detección de estos anticuerpos de forma rápida⁷.

La determinación de anticuerpos tiene dos utilidades principales; la primera es que permiten descartar una EC en poblaciones de baja prevalencia o en poblaciones de alta prevalencia en la que tengamos pacientes que no estén dispuestos a someterse a una biopsia duodenal. La segunda es que pueden servir para confirmar el diagnóstico de EC tras la observación de lesiones intestinales⁷.

Se considera adecuado realizar un cribado con serología en individuos con alto riesgo de EC, es decir, con familiares de primer grado afectados por la enfermedad, y también en pacientes diabéticos de tipo I².

Enfermos celíacos que siguen una dieta libre de gluten previamente al diagnóstico por serología pueden presentar un falso negativo. Esto se debe a que los anticuerpos se negativizan rápidamente ante la exclusión del gluten de la dieta. Se podría llegar a descartar el diagnóstico de EC en pacientes en los que no se observen lesiones intestinales muy marcadas y que poseen anticuerpos negativos, por lo que debemos asegurarnos de que la dieta del individuo previamente a las pruebas diagnósticas incluya el consumo de gluten. La única situación en la que sí se podría justificar la exclusión del gluten de la dieta previa al diagnóstico sería en caso de posible crisis celíaca, muy característica, con una malabsorción importante⁷.

Estudio genético

La EC está determinada por los haplotipos HLA, o genes del complejo mayor de antígenos de histocompatibilidad, habiendo una prevalencia muy superior en personas con haplotipo HLA DQ2 y DQ8. Sabiendo esto, puede realizarse un estudio genético para corroborar el diagnóstico de la EC. Permite su exclusión en el paciente, con un 99% de certeza⁹.

El estudio genético no se realiza en todos los pacientes, sino que se reserva para situaciones especiales, como diagnóstico incierto, riesgo elevado de EC o pacientes que, habiendo retirado el gluten de la dieta previamente a la biopsia, no estén dispuestos a someterse a una prueba de provocación⁷.

Endoscopia y biopsia de intestino

En el caso de un individuo con EC, se podrá realizar, mediante una endoscopia, la observación de las vellosidades aplanadas y atrofiadas, patrón en mosaico por la hiperplasia de las criptas, disminución de la altura de los enterocitos, nódulos, fisuras e infiltrado leucocitario en la mucosa intestinal. Presentando estas características, el paciente tiene un 60% de probabilidad de padecer EC. La utilización de una cápsula endoscópica puede ser de utilidad para la observación de las características mencionadas. Las lesiones pueden apreciarse incluso en individuos sin una gran afección duodenal^{2,7}.

El objetivo final es la realización de un estudio histológico, a partir de la biopsia de la segunda porción del duodeno. Se considera recomendable tomar, al menos, dos biopsias del bulbo y cuatro del duodeno post – bulbar, para mejorar la fiabilidad del diagnóstico^{2,7}. Esta biopsia debe realizarse sin que el paciente haya excluido el gluten de su dieta, y si lo ha hecho, debe reintroducir alimentos con gluten previamente. La enteroscopia permite, además de la observación de la mucosa, la toma de muestras para el estudio histológico^{7,9}.

Las características histológicas típicas de la EC son²:

- Incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) a más de 25 – 40 linfocitos por cada 100 células epiteliales
- Hiperplasia de las criptas
- Atrofia vellositaria

Siempre debe realizarse un diagnóstico diferencial con otras patologías que puedan causar atrofia vellositaria del duodeno o aumento de linfocitos intraepiteliales, como giardiasis, esprúe tropical, enteropatía autoinmune, síndrome de Zollinger – Ellison, enfermedad de Chron, sensibilidad al gluten no celiaca o sobrecrecimiento bacteriano intestinal^{2,7}.

Habitualmente se utiliza la clasificación de Marsh, que evalúa el grado de lesión producida por la EC a lo largo del tiempo^{7,9,11}:

- **Marsh 0:** no hay alteración de la estructura de las vellosidades ni aumento del número de linfocitos intraepiteliales.
- **Lesión de grado I o infiltrativa:** no se observa alteración de la estructura de las vellosidades. El número de linfocitos intraepiteliales se encuentra aumentado, siendo superior a 30 linfocitos por cada 100 células epiteliales; se encuentran especialmente

en el extremo distal de las vellosidades. Es la lesión más típica de adultos con EC, aunque puede estar causada por otras enfermedades.

- **Lesión de grado II o hiperplásica:** la estructura de las vellosidades sigue siendo normal, pero este tipo de lesión presenta una característica importante, que consiste en la hiperplasia o elongación de las criptas que se sitúan en la base de las vellosidades. Es destacable también la intensificación de la división celular de la zona. Debido a estos dos factores, encontramos también un aumento de linfocitos intraepiteliales (disminución del índice vellosidad/cripta, que suele ser mayor de 5).
- **Lesión de grado III o destructiva:** en este caso ya observamos una atrofia vellositaria marcada, ya sea parcial, subtotal o total. En el caso de atrofia total, habrá una pérdida completa de las vellosidades. También observamos hiperplasia de las criptas y aumento del número de linfocitos intraepiteliales. Puede presentarse infiltrado inflamatorio en la mucosa.
- **Lesión de grado IV o hipoplásica:** atrofia total de las vellosidades, debida a la hipoplasia de las criptas. Linfocitos intraepiteliales en número normal. Esta lesión se asocia a EC refractaria y a procesos de desarrollo de linfoma de células T por enteropatía.

Siendo la de Marsh la clasificación más comúnmente utilizada, han surgido otras que pueden equipararse:

Criterio histológico			Marsh	Oberhuber	Corazza
Aumento de LIE	Hiperplasia de las criptas	Atrofia vellositaria			
No	No	No	Tipo 0	Tipo 0	
Si	No	No	Tipo I	Tipo I	Grado A
Si	Si	No	Tipo II	Tipo II	
Si	Si	Parcial	Tipo III	Tipo IIIa	Grado B1 (relación vellosidad/cripta menor a 3:1)
Si	Si	Subtotal		Tipo IIIb	Grado B2
Si	Si	Total		Tipo IIIc	

Tab. 1; Enfermedad celíaca: revisión²

Para confirmar el diagnóstico de EC se debe comprobar que el paciente responde favorablemente a una dieta sin gluten⁷.

Si la biopsia inicial indica que el paciente tiene EC y este responde favorablemente a una dieta libre de gluten, no es necesario repetir de manera periódica la biopsia del intestino². Sí se recomienda realizar un seguimiento con análisis y estudios serológicos⁷.

Las guías pediátricas europeas no incluyen la biopsia duodenal como método de diagnóstico en niños por ser una técnica demasiado invasiva; se considera EC en un niño cuando este manifiesta alguno de los síntomas característicos, presenta anticuerpos antitransglutaminasa tisular por encima de los valores normales y es haplotipo HLA DQ2 o DQ8¹⁰.

El diagnóstico en personas que siguen una dieta libre de gluten, aun sin haber sido identificada previamente una EC, consiste en la introducción en la dieta de cereales con gluten para realizar, al cabo de un periodo de dos a ocho semanas, serología y biopsias. En algunos

pacientes puede descartarse con una seguridad del 99% el diagnóstico de EC por medio de la tipificación de HLA en estudio genético⁹.

Tratamiento

El único tratamiento efectivo hoy en día para la EC es la exclusión total del gluten de la dieta; es decir, debe evitarse el consumo de trigo, centeno y cebada, incluso en pacientes asintomáticos. Es un tratamiento de por vida, ya que la reintroducción de gluten en la dieta puede causar la reaparición de los síntomas. La avena no contiene gluten, pero se recomienda evitarla por alta probabilidad de contaminación cruzada. Se debe tener cuidado también con los fármacos que puedan contener trazas de gluten^{2,4,9,10,11,12}.

Es muy complicado conseguir llevar una dieta completamente libre de gluten; sin embargo, se ha establecido que un consumo menor a 10 miligramos diarios de gluten es totalmente seguro. Se puede considerar un alimento libre de gluten cuando contiene menos de 20 partículas por millón^{2,4}.

Los síntomas mejoran a las dos semanas de tratamiento en el 70% de los pacientes. En seis meses de dieta libre de gluten se logra una mejoría del patrón endoscópico del 79% de media, y la normalización de esta en un 31%. Esta dieta presenta más beneficios, como el aumento del peso corporal, la mejoría de la densidad mineral ósea, la reducción del riesgo de infertilidad y de aborto, parto prematuro, nacidos con bajo peso². Además, se observa la reducción del riesgo de desarrollo de procesos neoplásicos y mortalidad. Por el contrario, la no adherencia a una dieta sin gluten ha sido relacionada con un aumento del riesgo de mortalidad, de neoplasia maligna y de desórdenes inmunes.

El tratamiento de eliminación de gluten en la dieta debe comenzarse exclusivamente tras el diagnóstico de la EC con biopsia intestinal, ya que, si se comienza con anterioridad, podría dificultar el diagnóstico de la EC¹⁰.

La FACE (Federación de Asociaciones de Celiacos de España) ofrece una serie de consejos que contribuyen a la adherencia a una dieta libre de gluten, entre los que incluye priorizar el consumo de productos libres de gluten por naturaleza, evitar productos a granel, comprobar siempre el etiquetado de los alimentos, extremar la precaución en cuanto a la manipulación de alimentos...

Cabe la posibilidad de encontrar pacientes que no responden al tratamiento, cuyos síntomas no se reducen¹⁰. La causa más frecuente es la no adherencia a la dieta sin gluten, ya sea de manera consciente o por ingestión accidental o inadvertida de gluten. El aumento de antitransglutaminasa en suero constituye una prueba de alta sensibilidad de la exposición de la mucosa intestinal al gluten. La dieta debe ser revisada por un nutricionista⁷. Descartada esta causa, podemos considerar^{7,10,11}:

- Diagnóstico de EC erróneo. Se debe revisar el mismo mediante el estudio de las pruebas que llevaron a pensar en una EC.
- La existencia de patologías de características similares a la EC, como intolerancia a la lactosa, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal... El déficit de disacaridasa es una patología que hace común la persistencia de síntomas como diarrea.

- La presencia de EC refractaria.
- Desarrollo de yeyunitis ulcerativa o de linfoma intestinal.

De especial importancia es el seguimiento del enfermo celíaco por un especialista en nutrición y dietética, capaz de evaluar su estado nutricional completo. Se debe considerar la posibilidad de que el paciente presente, paralelamente a su EC, otras patologías como intolerancia a la lactosa o algunas alergias. Se debe educar al paciente sobre la EC y potenciar la adherencia a la dieta libre de gluten. Así mismo, deben vigilarse las deficiencias nutricionales que puedan aparecer y corregirlas. En los primeros meses de tratamiento puede ser recomendable suprimir, además del gluten, la lactosa, y añadir suplementos vitamínicos con hierro y calcio¹⁰.

Al establecer el tratamiento para la EC se debe considerar el grado en que avanza la patología. Se recomiendan algunos estudios¹⁰:

- Estudio de densidad ósea, para evaluar el riesgo de que el paciente pueda sufrir osteoporosis u osteopenia. En pacientes susceptibles a osteoporosis, se analiza la concentración de vitamina D y de hormona paratiroidea por si hubiera que suplementarlo.
- Pruebas de cribado de anemia, función hepática anormal y deficiencias nutricionales. Pacientes con EC pueden presentar déficit de minerales como hierro y calcio, así como de vitaminas D, B12 y ácido fólico.
- Pruebas de diagnóstico de enfermedades autoinmunes asociadas.
- Pruebas de diagnóstico de procesos neoplásicos malignos.

Futuras estrategias

Actualmente existen varias investigaciones en cuanto a nuevas terapias para el tratamiento de la EC, que podrían llegar a ser una alternativa a la dieta libre de gluten. Aunque hay un gran número de frentes abiertos, destacan tres de ellos^{10,12}:

- **Acetato de lazarotide:** la zonulina es un modulador endógeno de estructuras citológicas presentes en la piel y el endotelio, que constituyen una barrera de impermeabilidad. Esta proteína altera la permeabilidad intestinal, lo que facilita el paso del gluten a través de dicha barrera. El acetato de lazarotide parece inhibir la zonulina, con lo que dificulta dicho proceso. Esta droga se encuentra actualmente en fase de ensayo clínico.
- **Vacunas:** con las que se pretende modificar la respuesta de las células T. Se está intentando desarrollar una vacuna, la Nexvax2, con los tres péptidos inmunogénicos del gluten, que podría llegar a crear tolerancia a los péptidos de la gliadina. Se encuentra también en fase de ensayo clínico.
- **Inhibidor de la transglutaminasa:** la transglutaminasa cataliza la deamidación del péptido 33 – mer, lo que permite la unión del mismo a los receptores de HLA DQ2 y DQ8. Se han hallado indicios que indican que dos de los inhibidores de la transglutaminasa podrían ser efectivos para el tratamiento de la EC ante la exposición al gluten.

Otras formas de sensibilidad al gluten

Existen otras causas de procesos de sensibilidad al gluten, que se diferencian de la EC^{6,10}:

- **Alergia al trigo**
- **Sensibilidad al gluten no celíaca**

La **alergia al trigo** consiste en una reacción de hipersensibilidad ante el contacto, por ingestión, inhalación o simplemente por contacto físico, con trigo y sus derivados, que se caracteriza por la producción de anticuerpos IgE. Se producen dos tipos de reacciones; una inmediata, que aparece a las pocas horas, y otra tardía, que puede tardar de varias horas a varios días en aparecer. La prevalencia de dicha alergia ronda el 0,4%.

Los síntomas son los típicos de cualquier otra alergia alimentaria; picor de boca, estornudos, picor nasal, asma, rinitis, urticaria de contacto, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, diarrea... También se puede presentar anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente del consumo de trigo. No produce daño intestinal, al contrario que la EC. Pequeñas cantidades de gluten pueden provocar el desarrollo de los síntomas.

Habitualmente no se hace un diagnóstico diferencial con la EC, ya que el tratamiento de la alergia también es la exclusión del trigo de la dieta.

Por otro lado, la **sensibilidad al gluten no celíaca** es una patología que se caracteriza por la aparición de síntomas intestinales y extraintestinales similares a los de la EC, sin que el individuo que la presenta sufra EC ni alergia al trigo. Se presenta como una reacción al gluten, en la que se han descartado los mecanismos autoinmunes y alérgicos. Estos síntomas responden, igual que en la EC, a la retirada del gluten de la dieta. Sin embargo, los individuos con sensibilidad al gluten no celiaca no presentan los marcadores serológicos ni las características histológicas característicos de los pacientes con EC¹³.

No se conoce con claridad el origen de la sensibilidad al gluten no celíaca, que tiene una prevalencia del 5% de la población.

La sensibilidad al gluten no celíaca no parece estar asociada con el aumento de la permeabilidad intestinal, relación que sí observamos en la EC. Los pacientes con sensibilidad manifiestan un incremento en la expresión de claudina 4 y de los receptores TLR2, por lo que se especula que en este caso solamente se activa la inmunidad innata, mientras que en la EC se activa tanto la innata como la adquirida. Otra diferencia con la EC es que en ésta podemos observar, ante la ingesta de gluten, el aumento de TNF - α , IL - 8, IFN - α e IFN - γ , aunque este último se encuentra ya aumentado previamente a la exposición al gluten; en pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca solo el IFN - γ aumenta de manera significativa¹³.

El tiempo que transcurre entre la exposición al gluten y la aparición de las manifestaciones puede ir de unas pocas horas a varios días. Los síntomas coinciden con los de la EC; dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, hinchazón... En cuanto al daño intestinal, puede observarse una elevación de los linfocitos epiteliales ligeramente elevados. Podemos determinar lesiones que se corresponden, según la clasificación de Marsh, con los estadios 0 o I. Se desconocen las complicaciones que pueden surgir a largo plazo.

Algunos estudios denotan que solo un tercio de los casos en los que el paciente presenta estos síntomas se pueden atribuir al consumo de gluten, por lo que se especula que puedan estar implicados otros componentes del trigo.

A menudo la sensibilidad al gluten no celíaca viene asociada a sensibilidad a otros alimentos¹³.

Conclusiones

La EC es un trastorno autoinmune de carácter crónico, que se pone de manifiesto ante la ingesta del gluten presente en cereales como trigo, cebada y centeno.

No es una enfermedad simplemente intestinal, ya que un paciente celíaco puede presentar manifestaciones en todo el organismo. Las manifestaciones pueden ser intestinales o extraintestinales, y varían según la edad del paciente y según la forma de presentación de la enfermedad: asintomática, clásica, no clásica, potencial o refractaria. La sintomatología es dispar, pudiendo abarcar desde manifestaciones relacionadas con la malabsorción hasta síntomas neurológicos.

Es crucial el diagnóstico precoz para la instauración del tratamiento lo antes posible. La EC puede detectarse mediante pruebas endoscópicas, biopsias intestinales, análisis genéticos y estudios serológicos. La biopsia intestinal permite apreciar las lesiones que se producen en la mucosa intestinal, como la atrofia de las vellosidades. El objetivo de los estudios serológicos es la detección de anticuerpos antiendomiso, antitransglutaminasa tisular y antigliadina, que determinan el diagnóstico de la EC.

El único tratamiento, hasta la actualidad, es la exclusión de gluten de la dieta. Debe valorarse un seguimiento nutricional para asegurar que el paciente no sufra ninguna carencia de vitaminas y minerales. Esperamos, en un futuro cercano, ser capaces de tratar la enfermedad desde el punto de vista farmacológico, para paliar las dificultades que conlleva el seguimiento de una dieta sin gluten de por vida.

Bibliografía

1. Gomollón, F. "Avances en la enfermedad celíaca: un modelo de enfermedad inmunológica". Montoro MA, García Pagán JC Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. [Internet] 2012 [citado 2019] Disponible en <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v6n6a372pdf001.pdf>
2. Moscoso, F.; Quera, R. "Enfermedad celíaca: revisión". Rev. Med. Clin Condes [Internet] 2015 [citado 2019]; 26(5) 613 – 627. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001261>
3. De Cortés, María. "Cereales. Trigo". Bromatología. Universidad Complutense de Madrid. 2016.
4. Parada, A.; Araya, M. "El gluten. Su historia y efectos en la enfermedad celíaca." Programa doctorado en Nutrición y Alimentos, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile. 2010 [citado 2019]

5. Serena, G.; Chamhi, S.; Sturgeon, C.; Yan, S.; Fasano, A. "The role of gluten in celiac disease and type 1 diabetes". *Nutrients* [Internet] 2015 [citado 2019]. 7 7143 – 7162. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586524/pdf/nutrients-07-05329.pdf>
6. FACE en celiacos.org [Internet]. Madrid: FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España); [citado 2019]. Disponible en <https://celiacos.org/>
7. Gomollón, F.; "Enfermedad celíaca (sensibilidad al gluten)". Montoro MA, García Pagán JC *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* [Internet] 2012 [citado 2019] 331 – 346.
8. Tollesfen, S.; Arentz – Hansen, H.; Fleckenstein, B.; Molberg, O.; Ráki, M.; Kwok, W.; Jung, G.; Lundin, K.; Sollid, L. "HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease". *The American Society for Clinical Investigation* [Internet] 2006 [citado 2019] 116 (8): 2226 – 2236. Disponible en <https://www.jci.org/articles/view/27620>
9. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet] 2018 [citado 2019]. Disponible en <http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2018-05/SESCS 2018 Protocolo diag precoz EC.pdf>
10. Adam M., Ardinger H., Pagon, R. A.; "Celiac Disease". *Gene Reviews* [Internet] enero de 2019 [citado abril de 2019]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
11. Heredia, C., Castro F., Palma, J.; "Enfermedad celíaca del adulto". Departamento de Gastroenterología, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador. *Rev. Med. Chile* [Internet] 2007 [citado 2019] 135, 1186 – 1194. Disponible en https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000900015&script=sci_arttext
12. Szaflarska – Poplawska, A. "Non – dietary methods in the treatment of celiac disease". *Prz. Gastroenterologiczny* [Internet] 2015 [citado 2019]. 10(1) 12 – 17. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411409/>
13. Peña A. S.; Rodrigo L. "Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca". *OmniaScience* [Internet]. Barcelona, España. 2013 [citado 2019]. 25 – 43. Disponible en https://www.researchgate.net/profile/AmadoSalvadorPena3/publication/258256985_Enfermedad_celiaca_y_sensibilidad_al_gluten_no_celiaca/links/00463527a1a0d90109000000/Enfermedad-celiaca-y-sensibilidad-al-gluten-no-celiaca.pdf