

Enfermedad celíaca: mecanismos inmunológicos, modulación por la microbiota y el eje intestino-cerebro

Modalidad: Revisión sistemática



Alumna: Carla Montoya Garrapiso

Tutora: Esther Caparrós Cayuela

FACULTAD DE FARMACIA

Junio 2026, San Juan de Alicante

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	5
3. Hipótesis	8
4. Objetivos.....	8
5. Metodología	9
6. Resultados.....	14
6.1. Mecanismos inmunológicos de la Enfermedad Celíaca	14
6.1.1. Captura y presentación antigénica del gluten en la mucosa	15
6.1.2. Base molecular del reconocimiento TCR-HLA	16
6.1.3. Regulación inmunológica y mecanismos epigenéticos	17
6.1.4. Linfocitos B y ruptura de la tolerancia inmunológica	19
6.2. La microbiota intestinal: Implicaciones y su potencial como diana... ..	20
6.2.1. Disbiosis intestinal como factor de riesgo y causalidad	20
6.2.2. Impacto en la permeabilidad epitelial y el eje microbiota-inmunidad	22
6.2.3. Avances en el diagnóstico: Biomarcadores emergentes	23
6.2.4. Microbiota como diana terapéutica: probióticos y terapias enzimáticas	25
6.3. Análisis epidemiológico de las comorbilidades neuropsiquiátricas ..	27
6.3.1. Epidemiología y riesgo de morbilidad psiquiátrica asociada	27
6.3.2. Impacto cognitivo y alteraciones estructurales	29
6.3.3. Manifestaciones neuropsiquiátricas e impacto del diagnóstico temprano	30
7. Discusión	31
8. Conclusiones	34
9. Bibliografía.....	36

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de naturaleza autoinmune tradicionalmente abordado desde un enfoque gastrointestinal. Sin embargo, la persistencia de síntomas pese a la dieta sin gluten y la alta prevalencia de manifestaciones extraintestinales plantean la necesidad de analizar de forma integrada la inmunopatogenia, el papel de la microbiota y la afectación neurológica.

Objetivo: Evaluar los avances recientes en la inmunopatogenia de la EC, el potencial terapéutico y diagnóstico de la microbiota intestinal y, de forma independiente pero complementaria, la carga epidemiológica de sus comorbilidades neuropsiquiátricas.

Metodología: Revisión sistemática siguiendo el método PRISMA. Se realizó una búsqueda de artículos publicados en inglés y español entre 2020-2026 en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y EMBASE (Elsevier). Tras el cribado según los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron un total de 37 estudios de alto nivel de evidencia.

Resultados: Los hallazgos inmunológicos destacan el papel activo de las células M y los enterocitos en la presentación antigénica mediante MHC-II. La disbiosis intestinal se confirma como un evento preclínico y un factor de riesgo, cuyo impacto biológico y su potencial como diana se restringen al entorno local. Clínicamente, se observa una elevada prevalencia comorbilidades neurológicas, asociándose el deterioro cognitivo a la inflamación sistémica crónica y al impacto biopsicosocial del diagnóstico.

Conclusiones: El manejo clínico de la EC debe evolucionar hacia un modelo multidisciplinar que complemente el control de la mucosa intestinal con protocolos de cribado neuropsicológico sistemático desde el diagnóstico.

Palabras clave: Enfermedad Celíaca, Microbioma Gastrointestinal, Disbiosis, Eje Cerebro-Intestino, Ansiedad, Depresión.

ABSTRACT

Introduction: Coeliac disease (CD) is a systemic autoimmune disorder traditionally managed from a gastrointestinal perspective. However, the persistence of symptoms despite the gluten-free diet and the high prevalence of extraintestinal manifestations highlight the need for an integrated analysis of immunopathogenesis, the role of the microbiota, and neurological involvement.

Objective: To evaluate recent advances in the immunopathogenesis of CD, the therapeutic and diagnostic potential of the gut microbiota and, independently but complementarily, the epidemiological burden of its associated neuropsychiatric comorbidities.

Methodology: Systematic review conducted according to PRISMA statements. A literature search was performed in MEDLINE (PubMed) and EMBASE (Elsevier) databases for articles published in English and Spanish between 2020 and 2026. Following screening based on inclusion and exclusion criteria, a total of 37 high-evidence studies were included.

Results: The immunological findings highlight the active role of M cells and enterocytes in antigen presentation via MHC-II. Gut dysbiosis is confirmed as a preclinical event and a risk factor whose biological impact and potential as a target are restricted to the local environment. Clinically, a high prevalence of neurological comorbidities is observed; cognitive impairment is linked to chronic systemic inflammation and the biopsychosocial impact of diagnosis.

Conclusions: The clinical management of CD must evolve towards a multidisciplinary model that complements mucosal support with systematic neuropsychological screening protocols from the time of diagnosis.

Keywords: Celiac disease, Gastrointestinal Microbiome, Dysbiosis, Brain-Gut Axis, Anxiety, Depression.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno sistémico de naturaleza autoinmune desencadenado por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles, con una prevalencia global estimada de en torno al 1%. Se trata de una enteropatía mediada por linfocitos T que afecta predominantemente a la mucosa del intestino delgado (Figura 1) (1). Asimismo, la evidencia científica actual ha consolidado el papel de la microbiota intestinal como un regulador clave de la homeostasis, ya que ejerce funciones metabólicas esenciales como la fermentación de sustratos o digeribles y la consecuente producción de ácidos grasos de cadena corta, además de cumplir funciones estructurales y de protección, siendo esencial tanto para preservar la integridad de la barrera epitelial como para modular la respuesta inmune periférica (2). Del mismo modo, ha ganado peso el concepto de eje intestino-cerebro, una red de comunicación bidireccional que conecta el intestino con el SNC mediante vías neurales, con el nervio vago y el SN entérico como principales mediadores, mecanismos endocrinos, inmunes y humorales (3).

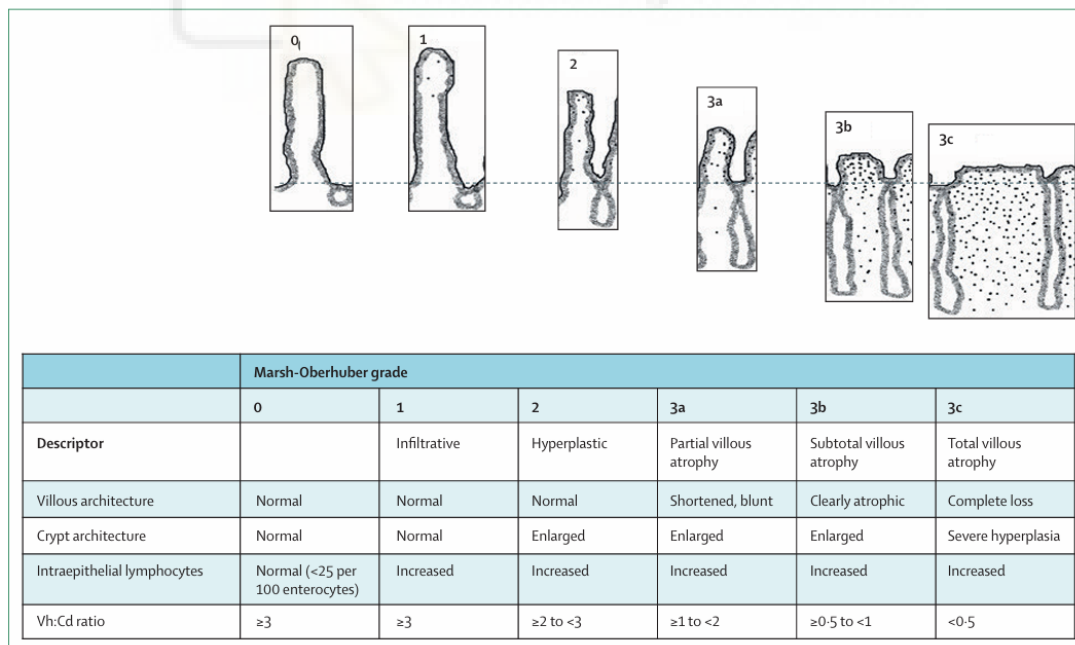


Figura 1. Clasificación histopatológica de Marsh-Oberhuber para el daño de la mucosa intestinal en la EC.

Extraído de (1). Se detalla la progresión de la enteropatía desde una mucosa sana (Grado 0) hasta la atrofia vellositaria total con hiperplasia severa de las criptas e incremento de linfocitos intraepiteliales (Grado 3c).

JUSTIFICACIÓN

Tradicionalmente, la celiaquía ha sido abordada bajo un enfoque principalmente gastrointestinal, pero la evidencia actual demuestra una elevada variabilidad clínica, incluyendo múltiples manifestaciones extraintestinales (1). Aunque actualmente la dieta sin gluten es el único tratamiento eficaz disponible, un alto porcentaje de pacientes continúa experimentando síntomas neurocognitivos persistentes, lo que repercute notablemente en su calidad de vida (4). En los últimos años, han cobrado especial relevancia clínica las múltiples comorbilidades que afectan a los pacientes celíacos, desde alteraciones psiquiátricas como la ansiedad o la depresión, hasta manifestaciones neurológicas como las cefaleas crónicas, la epilepsia o el deterioro cognitivo subjetivo, conocido comúnmente como “niebla mental” (1,4). Esta ausencia de resolución clínica plantea dos necesidades urgentes: por un lado, determinar la verdadera dimensión epidemiológica de estas comorbilidades y, por otro, explorar el potencial del microbioma intestinal como diana para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas complementarias a la dieta sin gluten.

A pesar del aumento de la literatura científica relacionada con la EC, la evidencia científica sobre sus manifestaciones no clásicas se encuentra fragmentada. El estudio del eje intestino-cerebro ha sido objeto de estudio creciente en el contexto de los trastornos digestivos, con el fin de evaluar su impacto biopsicosocial (5). Sin embargo, su utilidad en la EC es limitada debido a que las comorbilidades extraintestinales no responden únicamente a un mecanismo, por lo que existe un vacío científico en cuanto a la compilación de las tres líneas de investigación que coexisten en el paciente.

A la creciente investigación en este campo, se suma la motivación personal de convivir con la EC desde infancia. Esta experiencia me aporta directamente la perspectiva del paciente, permitiéndome experimentar en primera persona las consecuencias diarias de la enfermedad. Lejos de ser un sesgo, considero que esta vivencia ha enriquecido el análisis, impulsando la búsqueda hacia respuestas que la literatura científica aún no ha conseguido responder del todo.

Por ello, el presente trabajo se plantea como una revisión sistemática de la literatura científica reciente cuyo fin es analizar de forma independiente, pero complementaria, estos tres campos de investigación en auge sobre la EC: los últimos avances en su inmunopatogenia, el potencial clínico de la microbiota y la realidad epidemiológica sobre el riesgo neuropsiquiátrico; sirviendo como marco de referencia sobre las limitaciones del tratamiento dietético actual y las necesidades clínicas no cubiertas del paciente celíaco.

MARCO CONCEPTUAL

Para la correcta comprensión del trabajo, es imprescindible aclarar cuatro criterios fundamentales sobre los objetivos específicos. En primer lugar, la base inmunopatogénica de la EC engloba los hallazgos descritos más recientes, entre los que se incluyen los mecanismos de transcitosis peptídica y la degradación de las uniones estrechas en la mucosa intestinal, que han enriquecido el modelo patogénico tradicional (1). En segundo lugar, el concepto de disbiosis como diana terapéutica o de diagnóstico sugiere su uso potencial como biomarcador de progresión o herramienta terapéutica complementaria orientada a disminuir localmente el daño tisular (2,4). En tercer lugar, el eje intestino-cerebro constituye un sistema de comunicación bidireccional que permite comprender cómo la inflamación sistémica y el impacto del diagnóstico de una patología crónica pueden afectar al SNC (3). Por último, el concepto de “niebla mental” representa una disfunción cognitiva subjetiva caracterizada por lentitud mental, confusión y dificultades a la hora de ejecutar acciones, cuya prevalencia epidemiológica en la población celiaca requiere de herramientas de evaluación clínica (4).

ESTRUCTURA DEL TRABAJO

Este trabajo se organiza de manera secuencial para dar respuesta a los objetivos planteados. Tras esta introducción se exponen la hipótesis y los objetivos, seguidos de la metodología, donde se detalla el protocolo de búsqueda bibliográfica sistemática. Posteriormente, se desarrolla el apartado de resultados, que se divide en tres bloques independientes correspondientes a

cada objetivo específico, y el de discusión, donde se analizan de manera conjunta las implicaciones clínicas de dichos hallazgos. El trabajo concluye con el apartado de conclusiones, el cual responde directamente a las preguntas de investigación, mediante la síntesis de los principales hallazgos obtenidos y la propuesta de futuras líneas de investigación.

3. HIPÓTESIS

La EC no se limita a una respuesta inmune local, sino que constituye una patología sistémica donde la disbiosis intestinal actúa como un factor de amplificación de la respuesta inflamatoria, contribuyendo no solo al daño de la mucosa, sino también a la alteración del eje intestino-cerebro, lo que explicaría las manifestaciones neurológicas asociadas.

Con esta revisión sistemática se pretende encontrar evidencia científica que respalde que el diagnóstico inmunológico precoz y la intervención activa sobre la microbiota intestinal pueden frenar la neurotoxicidad del eje intestino-cerebro, demostrando que el manejo de la enfermedad celíaca (EC) debe evolucionar hacia un modelo preventivo y multidisciplinar en la práctica clínica.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar, mediante una revisión sistemática de la literatura científica actual, el potencial de la microbiota intestinal como diana terapéutica y diagnóstica en la EC y, de manera independiente, analizar la evidencia epidemiológica de las comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas a la inflamación sistémica y al impacto del diagnóstico, respondiendo así a la pregunta de investigación en torno a la que gira este trabajo: ¿Cómo influyen los avances inmunopatológicos y el potencial de la microbiota como diana en el daño tisular de la EC, y de qué manera coexiste este escenario digestivo con la carga epidemiológica de sus comorbilidades neuropsiquiátricas? Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- 1. Actualización sobre la base inmunológica de la enfermedad:** Analizar los hallazgos científicos recientes en torno a la inmunopatogenia de la EC.

2. **Evaluar el papel de la microbiota:** Investigar cómo la disbiosis puede influir en la inflamación y revisar su potencial clínico para el desarrollo de nuevas terapias o pruebas diagnósticas.
3. **Explorar el impacto neurológico:** Determinar el impacto de las comorbilidades neurológicas, cognitivas y psiquiátricas asociadas a la EC.

5. METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos propuestos para este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica más reciente. Para ello, se ha seguido el método PRISMA, estructurando el proceso en fases de búsqueda, cribado, selección e inclusión final de los artículos elegidos tras el análisis.

Además, para la redacción de la contextualización clínica y el marco teórico de la introducción se realizaron varias búsquedas independientes con los siguientes MESH: *Celiac Disease* (incluido en todas las ecuaciones de búsqueda), *Gluten*, *Autoimmunity*, *Gastrointestinal Microbiome*, *Metabolism*, *Brain-Gut Axis*. Como resultado de estas búsquedas se seleccionaron 5 artículos de revisión. Asimismo, la figura referente a la clasificación histopatológica de la EC incluida en este apartado ha sido extraída directamente del primer artículo de este grupo de estudios (Referencia (1) de la bibliografía general).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de información se realizó principalmente en las bases de datos MEDLINE, a través del buscador PubMed, y EMBASE, a través de Elsevier, aunque esta última en menor medida. Para ello se utilizaron descriptores MeSH y Emtree. Toda la búsqueda se ha llevado a cabo en inglés, ya que es el idioma principal empleado en ciencias de la salud, entre los meses de diciembre de 2025 y febrero de 2026.

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados fueron los siguientes:

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de aleatorización mendeliana y estudios de validación psicométrica.	Casos clínicos aislados, revisiones y revisiones sistemáticas. Estos se excluyeron con el fin de elevar el nivel de evidencia.
Artículos centrados en la fisiopatología de la EC y/o su relación con el eje intestino-cerebro.	Estudios sobre enfermedades autoinmunes generales o síndromes genéticos huérfanos con comorbilidad accidental.
Pacientes con diagnóstico confirmado de cualquier edad.	Pacientes con sensibilidad al gluten no celíaca.
Artículos redactados en inglés o español.	Artículos en otros idiomas.
Artículos publicados a partir de 2020.	Artículos publicados antes de 2020.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Se ordenaron los artículos de más a menos recientes, aunque en todos los casos se analizó el conjunto entero de resultados.

PROCESO DE BÚSQUEDA POR OBJETIVOS

La estrategia de búsqueda se dividió en tres bloques principales, para dar respuesta a las preguntas de investigación propuestas para cada objetivo.

OBJETIVO 1: Analizar los hallazgos científicos recientes en torno a la inmunopatogenia de la EC.

- **Pregunta de búsqueda:** ¿Cuáles son los mecanismos moleculares y celulares implicados en los avances recientes sobre la inmunopatogenia de la enfermedad celíaca?
- **Conceptos clave:** *Celiac Disease, Glutens, CD4-Positive T-Lymphocytes, Histocompatibility Antigens Class II.*
- **Ecuaciones de búsqueda utilizadas:**
 - PubMed: (((*"Celiac Disease"*[Mesh]) AND *"Glutens"*[Mesh]) AND *"CD4-Positive T-Lymphocytes"*[Mesh]) NOT *"Diet, Gluten-Free"*[Mesh])
 - Se obtuvieron un total de 20 resultados, de los cuales 9 fueron seleccionados.
 - PubMed: ((*"Celiac Disease"*[Mesh]) AND *"HLA-DQ Antigens"*[Mesh]) AND *"Immunity"*[Mesh])

- Se obtuvieron un total de 14 resultados, de los cuales 4 fueron seleccionados.
- PubMed: ("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Histocompatibility Antigens Class II"[Mesh]
 - Se obtuvieron 83 resultados y se seleccionaron 6.

OBJETIVO 2: Investigar la influencia de la microbiota intestinal en la activación del sistema inmune y su potencial como diana terapéutica y diagnóstica.

- **Preguntas de búsqueda:** ¿Cuál es el papel de la microbiota intestinal en la modulación de la respuesta inmune y qué potencial presenta como diana terapéutica y diagnóstica en la EC?
- **Conceptos clave:** *Gluten, Lymphocyte activation, Antigen presentation, Celiac disease, CD4-Positive T-Lymphocytes, Gastrointestinal Microbiome, Diagnosis, Immunity, Biomarkers, Cytokines, HLA-DQ Antigens, Histocompatibility Antigens Class II, Immunomodulation.*
- **Ecuaciones de búsqueda utilizadas:**
 - Elsevier: ('gluten'/exp OR 'gluten') AND ('lymphocyte activation'/exp OR 'lymphocyte activation') AND ('antigen presentation'/exp OR 'antigen presentation') AND ('celiac disease'/exp OR 'celiac disease')
 - Se obtuvieron 2 resultados, de los cuales se seleccionó 1.
 - PubMed: (((("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Glutens"[Mesh]) AND "CD4-Positive T-Lymphocytes"[Mesh]) NOT "Diet, Gluten-Free"[Mesh])
 - Se obtuvieron 20 resultados, de los cuales se seleccionaron 6.
 - PubMed: (("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND "Immunity"[Mesh]
 - Se obtuvieron 8 resultados, de los cuales se seleccionaron 3 artículos.
 - PubMed: (((("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Biomarkers"

- Se obtuvieron 3 resultados y se seleccionaron 2 de ellos.
- PubMed: (("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND "Cytokines"[Mesh]
 - Inicialmente se obtuvieron 3 resultados, de los cuales se seleccionaron 2, pero se decidió ampliar la búsqueda hasta 2019, consiguiendo así recuperar 2 artículos de interés de ese mismo año, por lo que en total se seleccionaron 4 artículos.
- PubMed: (("Celiac Disease"[Mesh]) AND "HLA-DQ Antigens"[Mesh]) AND "Immunity"[Mesh]
 - Se obtuvieron 14 resultados, de los cuales se seleccionaron únicamente 2 artículos.
- PubMed: ("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Histocompatibility Antigens Class II"[Mesh]
 - Se obtuvieron 84 resultados, de los cuales se seleccionaron solo 3 de ellos.
 - Esta fórmula se menciona también en el objetivo 1, ya que fue útil para encontrar artículos de ambos objetivos.
- PubMed: (("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND "Immunomodulation"[Mesh]
 - Se obtuvieron un total de 2 resultados, pero solo se seleccionó 1.
- PubMed: ("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]
 - Se obtuvieron 95 resultados, de los cuales 10 fueron seleccionados.

OBJETIVO 3: Analizar la evidencia epidemiológica disponible que pone de manifiesto la asociación clínica entre la EC y los distintos trastornos del SNC.

- **Pregunta de búsqueda:** ¿Cuál es el impacto epidemiológico de las comorbilidades neuropsiquiátricas en pacientes celíacos?
- **Conceptos clave:** *Celiac Disease, Anxiety, Depression, Mental disorders.*

- **Ecuaciones de búsqueda utilizadas:**

- PubMed: (("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Anxiety"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh]
 - Se obtuvieron un total de 7 resultados, de los cuales 4 fueron seleccionados.
- PubMed: ("Celiac Disease"[Mesh] AND "Depression"[Mesh]) NOT "Diet, Gluten-Free"[Mesh]
 - Se obtuvieron 9 resultados, pero solo 1 fue seleccionado.
- PubMed: ("Celiac Disease"[Mesh]) AND "Mental Disorders"[Mesh]
 - Se obtuvieron un total de 50 resultados, de los cuales se seleccionaron 16.

Tras esta evaluación inicial, que resultó en la preselección de 72 artículos potenciales, se realizó una fase crítica de lectura en la que se excluyeron 35 estudios adicionales debido a:

- Presencia de resultados preliminares redundantes con otros artículos de mayor potencia ya incluidos.
- Ausencia de datos estadísticos desglosados específicamente para la población celíaca (cohortes autoinmunes mixtas).
- Tamaño muestral insuficiente, limitando la calidad de los datos.

De este modo, la selección final se estableció en 37 artículos.

DIAGRAMA DE FLUJO

El proceso de selección se resume en el siguiente diagrama:

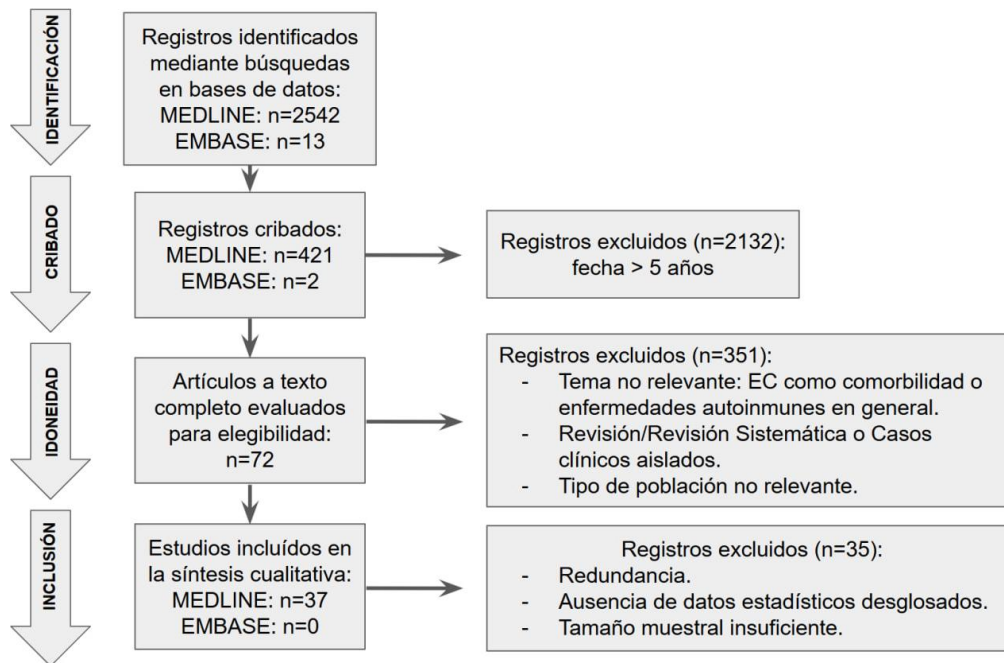


Figura 2. Diagrama de flujo.

GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la organización y el almacenamiento de los artículos científicos recuperados de las bases de datos se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley Reference Manager, que permitió clasificar los registros en carpetas independientes según los tres objetivos de la investigación y a identificar artículos duplicados.

6. RESULTADOS

6.1.MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celíaca (EC) no es una respuesta inmune aislada, sino una pérdida de tolerancia donde el epitelio intestinal y el sistema inmunitario interactúan de forma bidireccional. En este apartado se analizan los mecanismos de captación del gluten en el organismo, la especificidad molecular implicada en su reconocimiento y los fallos en la regulación responsables del daño tisular.

6.1.1. CAPTURA Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA DEL GLUTEN EN LA MUCOSA

El primer paso en la patogenia de la enfermedad celíaca se produce en la mucosa intestinal, donde los péptidos derivados de la proteína del gluten, como la gliadina, entran en contacto con el sistema inmunitario.

Para que se inicie la respuesta inflamatoria, los antígenos presentes en la luz intestinal deben presentarse a las células de defensa. Un estudio experimental (6), pionero en el empleo de organoides humanos, ha identificado que las células M del intestino, especializadas en el transporte selectivo de antígenos del lumen intestinal a las células inmunitarias, poseen además una maquinaria molecular similar a la de las células presentadoras de antígenos (CPA) profesionales, lo que les permite presentar directamente los péptidos del gluten a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) (6).

En paralelo, un estudio mecanicista experimental (7) confirmó que los enterocitos, bajo estímulo proinflamatorio, expresan MHC-II, lo que les permite actuar funcionalmente también como CPA y activar directamente a los linfocitos T CD4+ específicos de gluten. Además, esta situación se ve agravada por la actividad de bacterias oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa*, cuyas elastasas (LasB) digieren el gluten de forma defectuosa, generando fragmentos peptídicos altamente inmunogénicos (7).

Una vez que los antígenos superan la barrera epitelial y acceden a la lámina propia, las células dendríticas actúan como las principales CPA (Figura 3). Investigaciones mecanísticas multidisciplinarias en modelos murinos (8) han identificado que en la EC existe una población específica de este tipo de células que expresa en su superficie la transglutaminasa tisular (TG2), enzima que actúa como el principal autoantígeno de esta enfermedad. Se trata de las células dendríticas CD103+, que utilizan el receptor de lipoproteínas de baja densidad relacionado con la proteína 1 (LRP1) para acoplarse a la TG2 y captar complejos de gluten de manera mucho más eficiente, ya que esta se encarga de desaminar

los péptidos del gluten para que las células dendríticas puedan capturar y presentar el gluten modificado al resto del sistema inmune (8).

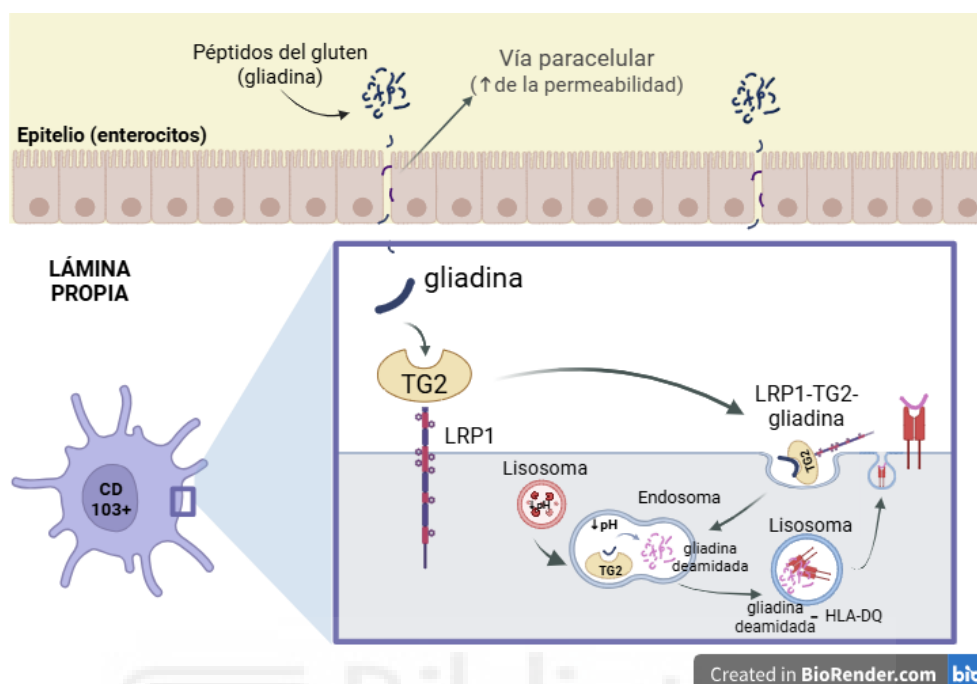


Figura 3. Mecanismo de captación y presentación de antígenos de gluten mediado por el eje TG2/LRP1 en células dendríticas CD103+. Elaboración propia basada en (8)

Finalmente, un estudio funcional en cohortes pediátricas (9) demostró que las células dendríticas en pacientes celíacos no solo son más abundantes, sino que también presentan una hipersensibilidad intrínseca a la gliadina, activando una respuesta inflamatoria desproporcionada frente a dosis de gluten toleradas por el resto de la población (9).

6.1.2. BASE MOLECULAR DEL RECONOCIMIENTO TCR-HLA

La interacción entre el TCR y el complejo HLA-gluten constituye el eje central de la patogenia. Para comprender este proceso de reconocimiento, se llevaron a cabo simulaciones *in silico*. Un estudio computacional (10) empleó una técnica llamada "Alanine Scanning", que consiste en modificar virtualmente cada residuo aminoacídico de la gliadina para ver cuáles son imprescindibles para que la unión se mantenga estable, con el fin de evaluar la estabilidad de esta unión. El análisis permitió identificar cuáles eran los aminoácidos esenciales para el reconocimiento del péptido por parte del TCR, y demostró que la energía de

unión del complejo es altamente dependiente de residuos clave en la cadena β del HLA. Esto explica por qué ciertas variaciones genéticas predisponen a una respuesta inmune mucho más agresiva, especialmente en la celiaquía asociada al haplotipo HLA-DQ8 (10).

Reforzando esta base genética, un estudio de interacción molecular (11) comparó distintos epítomos de gliadina, encontrando que ciertos polimorfismos genéticos en el TCR y el HLA pueden determinar y alterar la afinidad con la que los péptidos de gliadina se unen a las moléculas presentadoras (HLA) y, por tanto, la intensidad de la inmunogenicidad (11).

Asimismo, la respuesta celular no es aleatoria. Un elemento clave en la precisión del TCR es la región CDR3, cuya secuencia de aminoácidos define el reconocimiento antigénico. Un análisis profundo de estas secuencias en linfocitos T específicos del gluten (12) determinó la existencia de motivos estructurales dominantes que se repiten con frecuencia en estos receptores. Entre ellos, destaca la presencia del “motivo R” en la cadena β del receptor, el cual destaca por su contenido en arginina y es esencial para el reconocimiento de epítomos inmunodominantes de la gliadina. Estos hallazgos evidencian una selección altamente conservada de linfocitos T en la patogenia de la enfermedad, sugiriendo una respuesta inmunitaria dirigida y predecible (12).

6.1.3. REGULACIÓN INMUNOLÓGICA Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

La patogenia se agrava por un fallo en los mecanismos de tolerancia inmunológica que dependen de los linfocitos T reguladores. Un estudio de genética médica (13) analizó el perfil de metilación del ADN en pacientes celíacos, detectando una alteración que condiciona la activación de genes fundamentales como *FOXP3* y *CD247*. Por un lado, se observa que el gen *FOXP3*, responsable de la diferenciación de los linfocitos T reguladores, presenta una hipermetilación, lo que supone una reducción de su expresión génica. Por el contrario, el gen *CD247*, que forma parte del complejo TCR, presenta una tasa de metilación significativamente menor, lo que se traduce en

una sobreexpresión de este gen (13). Esta alteración epigenética se traduce en una señalización defectuosa del TCR y una menor capacidad de los linfocitos T reguladores para frenar la inflamación.

Sin embargo, la respuesta del linfocito no depende únicamente de esta interacción física, sino también de cómo la célula procesa internamente la señal recibida. Los factores de riesgo genético asociados a la celiaquía, más allá de intervenir en la configuración del complejo HLA, influyen directamente en las rutas de señalización intracelular del TCR, condicionando así la magnitud y el umbral de la respuesta inmunitaria frente al gluten. Un estudio de caracterización transcripcional (14) relacionó estos fallos genéticos con una respuesta sesgada hacia un fenotipo Th1, provocando que la señalización interna de los linfocitos T se mantenga hiperactivada, intensificando la inflamación de forma persistente (14).

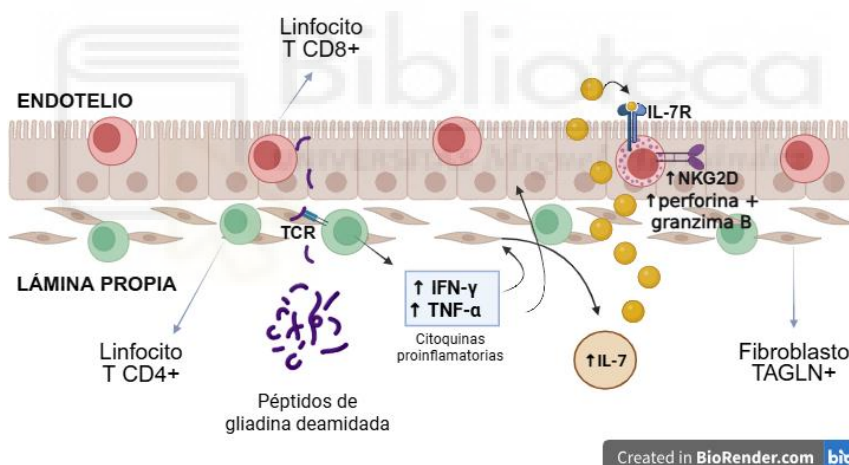


Figura 4. Cascada de la IL-7 en la celiaquía: activación de CD8+ mediada por CD4+ y fibroblastos.

Elaboración propia basada en (14)

A nivel molecular, la citoquina IL-7 ha demostrado ser un elemento fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria (Figura 4). Un estudio (15) empleó modelos de organoides autoinmunes para demostrar que el gluten es capaz de inducir la expresión de IL-7, que actúa potenciando la supervivencia y toxicidad de los linfocitos T citotóxicos, impulsando así el daño tisular y la destrucción del tejido epitelial (15). Complementariamente, un estudio de regulación del ARN (16) identificó que la exposición al gluten también induce

cambios en los patrones de metilación (m6A) del ARN mensajero de proteínas como la exportina 1 (XPO1), encargada de regular el tráfico intracelular en las células epiteliales. Esto supone la alteración de la traducción de mediadores inflamatorios, prolongando el daño tisular de forma alelo-específica, que clínicamente se traduce en la atrofia de las vellosidades y la hiperplasia de las criptas (16).

6.1.4. LINFOCITOS B Y RUPTURA DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Lo que clasifica a esta patología como un trastorno autoinmune en lugar de como una alergia o intolerancia es la producción de autoanticuerpos dirigidos contra una enzima propia del organismo como es la TG2. Un estudio experimental mecanístico (17) determinó que la ruptura de la tolerancia hacia esta proteína se explica a través de la formación de agregados macromoleculares. Cuando la TG2 actúa sobre los péptidos de gliadina en la mucosa, se forman enlaces covalentes entre ambos, originando los complejos TG2-gliadina. La importancia biológica de estos complejos radica en su alta inmunogenicidad, ya que actúan funcionalmente como un antígeno dual. Esto implica que poseen la capacidad estructural para estimular de manera simultánea tanto a los linfocitos B, cuyos receptores son específicos para el péptido del gluten, como a aquellos linfocitos B autorreactivos, que actúan sobre la TG2 propia (17). Este mecanismo consigue confundir al sistema inmunológico, permitiendo que los linfocitos T específicos del gluten activen a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos anti-TG2 (18).

Un estudio de vanguardia (18) localiza todo este proceso en el tejido linfoide asociado al intestino (GALT), concretamente en las placas de Peyer, donde los linfocitos B capturan e internalizan a los complejos TG2-gliadina, iniciando un proceso de maduración de la afinidad de sus anticuerpos y diferenciación en células plasmáticas. Posteriormente, estas células migran a la lámina propia del intestino, donde finalmente se desencadena la producción masiva de anticuerpos (18).

En definitiva, la suma de estas alteraciones moleculares y el ataque inmunológico suponen la pérdida de la integridad de la barrera intestinal. Este hecho no solo agrava la sintomatología, sino que aumenta la permeabilidad del intestino, quedando expuesto a la interacción con otros factores luminales como la microbiota intestinal.

6.2. LA MICROBIOTA INTESTINAL: IMPLICACIONES Y SU POTENCIAL COMO DIANA TERAPÉUTICA Y/O DIAGNÓSTICA

La interacción constante entre el sistema inmunológico y los microorganismos de la microbiota intestinal constituye un pilar fundamental en el ámbito de la salud digestiva. En el contexto de la enfermedad celíaca, la inflamación y la consecuente pérdida de integridad de la barrera intestinal descritas previamente facilitan un contacto irregular entre las bacterias luminales y las células inmunitarias subyacentes. Este hecho ha supuesto que la microbiota pase a reconocerse como un factor modulador activo en la patogenia. En este apartado se profundiza en cómo su desequilibrio interviene en la enfermedad y se evalúa su potencial como herramienta diagnóstica y diana terapéutica.

6.2.1. DISBIOSIS INTESTINAL COMO FACTOR DE RIESGO Y CAUSALIDAD

La caracterización del microbioma en fases previas a la aparición de la enfermedad ha revelado que la disbiosis no es una simple consecuencia del daño tisular, sino que ocurre tiempo antes de la aparición de la sintomatología típica de esta patología, convirtiéndose así en un evento preclínico detectable. Un estudio de cohortes prospectivo longitudinal (CD-GEMM) (19) evaluó a pacientes pediátricos con alto riesgo genético desde el nacimiento, y detectó que aquellos que terminaban desarrollando la enfermedad (llamados “progresores”) ya presentaban una firma microbiana distinta (Figura 5), caracterizada por una mayor abundancia de bacterias de familias como *Lachnospiraceae*, y una reducción de cepas protectoras, con capacidad antiinflamatoria. Estos cambios se hicieron evidentes hasta 18 meses antes de que los autoanticuerpos anti-TG2 fueran detectables en el suero (19).

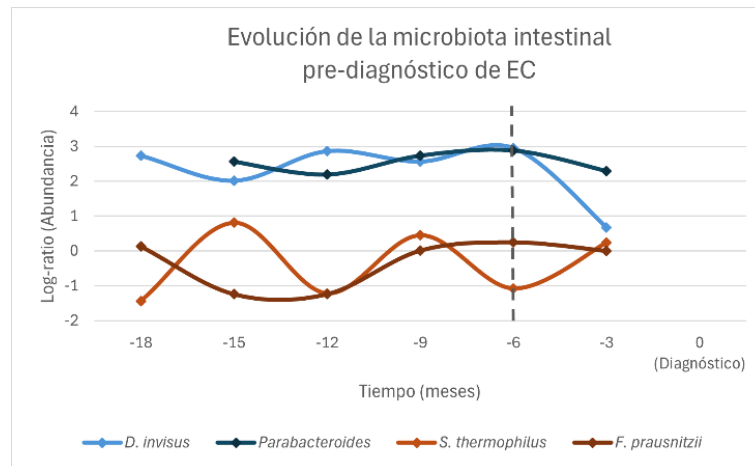


Figura 5. Evolución de la microbiota intestinal pre-diagnóstico de la enfermedad celíaca.
Elaboración propia a partir de (19)

Pero el problema no radica únicamente en qué bacterias están presentes, sino en qué funciones están realizando a nivel metabólico. Complementando al estudio anterior, otro estudio de cohortes prospectivo (cohorte ABIS) (20) analizó las heces de pacientes de riesgo desde su primer año de vida. Utilizando herramientas bioinformáticas de predicción, los autores evidenciaron que el entorno metabólico del intestino de estos pacientes estaba alterado de forma prematura. Especialmente encontraron anomalías en las rutas de biosíntesis de aminoácidos y en el ciclo redox del glutatión, fundamental para la defensa celular ante el estrés oxidativo, años antes del diagnóstico clínico (20).

Con el fin de tratar de aclarar si la disbiosis temprana es el origen del problema o un simple efecto colateral los investigadores recurrieron al estudio de la epidemiología. Un estudio poblacional reciente basado en la aleatorización mendeliana de dos muestras (21) evaluó la relación causal directa entre la genética del paciente y su microbioma. Los resultados revelaron que existe una causalidad bidireccional, es decir, tener las variantes genéticas de riesgo para la celiaquía predispone al paciente a la colonización de bacterias específicas, como *Lachnospiraceae*, pero, al mismo tiempo, la abundancia genética de este microbioma actúa como un factor causal que incrementa el riesgo real de desarrollar la patología (21).

6.2.2. IMPACTO EN LA PERMEABILIDAD EPITELIAL Y EL EJE MICROBIOTA-INMUNIDAD

Una vez establecido que la disbiosis es un evento temprano de la celiaquía y no una consecuencia, el siguiente paso es entender la función fisiopatológica que ejercen las bacterias sobre el intestino del paciente celiaco. La respuesta clave está en la permeabilidad epitelial. Para evaluarla en humanos, se realizó un estudio transversal (22) que analizó a pacientes pediátricos y correlacionó sus perfiles de heces con biopsias intestinales. Los resultados mostraron que la disbiosis en pacientes celiacos coincidía con la caída drástica en la expresión de los genes que codifican para proteínas de uniones estrechas, como la ocludina y la claudina-1. Además, según este mismo estudio, la alteración de la barrera epitelial está estrechamente ligada al aumento de bacterias de la clase *Entereobacteriaceae* y una pérdida de géneros protectores como *Bacteroides*, *Prevotella* y *Bifidobacterium*, cuya escasez se relaciona con niveles elevados de zonulina fecal (22).

Con tal de entender el mecanismo molecular exacto que conduce a estas bacterias a la rotura de la permeabilidad intestinal, se realizó un estudio (23) empleando un modelo experimental *in vivo* en ratones que demostró que cuando patobiontes oportunistas, como *Pseudomonas aeruginosa*, proliferan en el intestino, la patología empeora gravemente. La investigación estableció que esta bacteria secreta la proteasa LasB, responsable de degradar y destruir los péptidos antimicrobianos naturales del huésped, como CRAMP (en ratones) / LL-37 (en humanos) (Figura 6). Al perder estas defensas químicas naturales, el epitelio se torna disfuncional y la permeabilidad aumenta, facilitando el paso del gluten hacia la lámina propia (23).

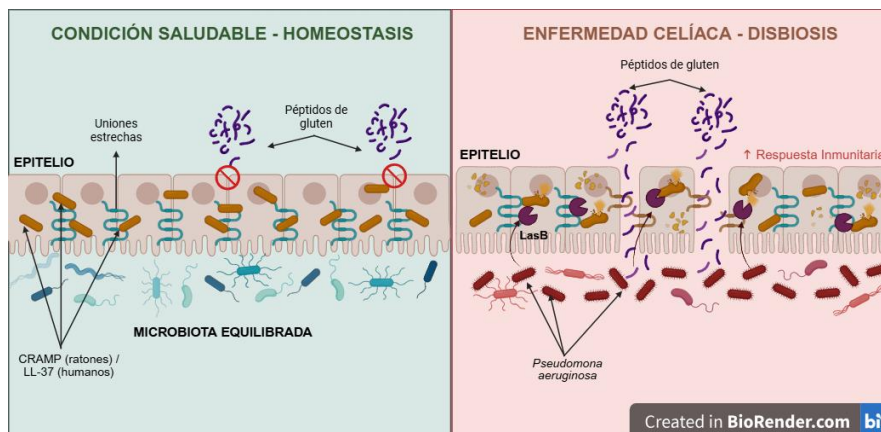


Figura 6. Eje Microbiota-CRAMP: papel de *P. aeruginosa* y la proteasa LasB en la degradación de la barrera intestinal. Elaboración propia basada en (23)

Pero la microbiota no tiene únicamente una implicación en la patogénesis, sino que también es capaz de ofrecer oportunidades terapéuticas. Un estudio preclínico reciente de prueba de concepto (24) evaluó el potencial de ciertas cepas para solventar el daño tisular. Para ello se emplearon modelos experimentales tanto *in vivo* (murinos) como *in vitro* (organoides intestinales humanos). Tras la exposición del tejido al gluten, se observó que la administración de una cepa específica de *Bacteroides vulgatus* ejerce un efecto protector determinante, ya que actuó ejerciendo una función protectora, impidiendo que el gluten rompiera destruyera las uniones estrechas del epitelio, preservando así la integridad de la membrana y atenuando el daño tisular derivado de la exposición al gluten (24).

6.2.3. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO: BIOMARCADORES EMERGENTES

El diagnóstico estándar actual de la enfermedad celíaca requiere la detección de autoanticuerpos séricos y la confirmación mediante biopsia duodenal, procesos que implican que el paciente consuma gluten de forma activa hasta la publicación de los resultados. Con el fin de evitar que se produzca el daño tisular de manera prolongada, las investigaciones se han enfocado en validar nuevos biomarcadores diagnósticos para esta patología.

En primer lugar, se exploró el uso de la propia flora intestinal como herramienta diagnóstica local. Un estudio piloto observacional (25) analizó la microbiota gastroduodenal a través de biopsias y aspirados en pacientes pediátricos. Pero, a pesar de que se hallaron diferencias en ciertas cepas respecto a las muestras de individuos sanos, los resultados concluyeron que la variabilidad individual en este tramo intestinal era demasiado alta, por lo que no ofrece por sí sola la precisión necesaria para sustituir a la biopsia tradicional (25).

Ante esta limitación, el enfoque clínico se trasladó al análisis de fluidos periféricos en busca de marcadores biomoleculares de alta precisión. Un estudio de casos y controles (26) identificó, mediante proteómica avanzada, un panel de biomarcadores en suero capaz de diferenciar con gran precisión a individuos pediátricos celíacos de individuos sanos, incluso a los que compartían genotipo HLA (26). Por otro lado, con el objetivo de optimizar el diagnóstico diferencial, se empleó la técnica de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) para establecer el perfil de lípidos y metabolitos en sangre. Este análisis (27) reveló firmas lipoproteicas distintivas, permitiendo distinguir, por primera vez de forma objetiva, a un paciente celíaco de uno con sensibilidad al gluten no celíaca (27).

Finalmente, el avance más destacado para acortar los periodos de exposición al gluten previos al diagnóstico proviene de ensayos funcionales de inmunología celular. Un ensayo clínico de validación (28) desarrolló un test en sangre total diseñado para detectar linfocitos T específicos del gluten. Los resultados demostraron que la medición de la liberación de IL-2 tras un breve consumo de gluten de tan solo 3 días (Figura 7) posee una sensibilidad muy elevada para detectar la respuesta inmunológica de memoria (Figura 8), suponiendo una alternativa rápida y menos lesiva que la serología habitual (28).

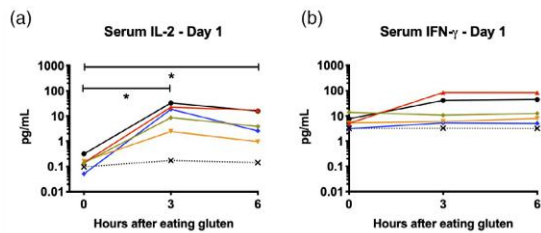


Figura 7. Comparativa de la secreción plasmática de citoquinas (IL-2 vs. IFN-γ) post-exposición al gluten. Extraído de (28)

(a) Determinación de [IL-2]_{plasma} mediante la técnica ELISA post-exposición a gluten. Ausencia de solapamiento entre el grupo control y los pacientes celiacos.

(b) Determinación de [IFN-γ]_{plasma} mediante la técnica ELISA post-exposición a gluten. A diferencia de la IL-2, se aprecia cierto ruido en el grupo control y un incremento más discreto en los pacientes celiacos, concluyendo así en una menor capacidad de discriminación diagnóstica.

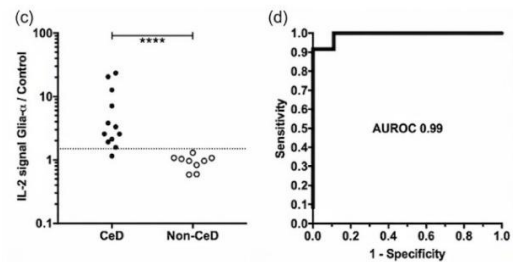


Figura 8. Precisión diagnóstica del ensayo de liberación de IL-2 en sangre total. Extraído de (28)

(c) Ratio de la señal de IL-2 en plasma tras estimulación con el péptido gli-a frente al péptido control. La línea de puntos marca el umbral diagnóstico, mostrando una clara distinción entre pacientes celiacos (CeD) y sanos (Non-CeD).

(d) Análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), derivada de los datos de secreción plasmática, mostrando una gran precisión matemática del test, con un área bajo la curva (AUROC) de 0.99.

6.2.4. MICROBIOTA COMO DIANA TERAPÉUTICA: PROBIÓTICOS Y TERAPIAS ENZIMÁTICAS

La evidencia de que la disbiosis precede e interviene en la patogenia de la enfermedad celíaca ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas adyuvantes. El empleo de probióticos y enzimas derivadas se plantea como una vía prometedora para complementar la dieta exenta de gluten, con el fin de modular la respuesta inmune y restaurar la homeostasis intestinal.

La primera gran estrategia terapéutica se basa en la inmunomodulación activa del entorno intestinal mediante bacterias simbióticas. Un ensayo clínico de intervención (29) evaluó la administración de cepas específicas de *Bifidobacterium* en una cohorte pediátrica con EC. Los resultados revelaron que la suplementación con estos probióticos modula positivamente el entorno metabólico, ya que incrementa la producción de ácidos grasos de cadena corta, esenciales para nutrir a los enterocitos, y, simultáneamente, reduce de forma significativa los niveles sistémicos de citoquinas proinflamatorias como el TNF-α (29). Para comprender el mecanismo exacto de esta supresión inmunológica a nivel celular, un estudio experimental *in vivo* (30), utilizando modelos de ratones humanizados, evaluó el impacto de administrar bacterias comensales aisladas del intestino humano sano. El modelo demostró que la colonización con estos probióticos inhibe directamente la expansión de los linfocitos T específicos contra

la gliadina, induciendo un estado de tolerancia oral frente al antígeno y frenando así la cascada autoinmune (30).

La segunda estrategia farmacológica aprovecha la maquinaria metabólica bacteriana para suplir la deficiencia enzimática humana. Fisiológicamente, los humanos carecemos de las enzimas gástricas y pancreáticas necesarias para romper los enlaces ricos en prolina, característicos del gluten, por lo que dependemos parcialmente de nuestra microbiota. Una revisión sistemática y reanálisis de datos genómicos del microbioma duodenal (31) confirmó que los pacientes celíacos presentan una deficiencia patológica en las poblaciones bacterianas productoras de peptidasas, careciendo así de esta capacidad digestiva natural (31). Para suplir este déficit, la investigación preclínica se centró en la terapia enzimática microbiana. Un estudio experimental *in vivo* (32), en modelos murinos, evaluó la administración de la cepa *Bacillus subtilis* LZU-GM, determinando que esta bacteria posee una capacidad elevada de degradación de los péptidos tóxicos del gluten directamente en el lumen intestinal. Su administración protegió las vellosidades intestinales y reequilibró el microbioma del paciente, expuesto previamente a trazas de gluten (32).

Trasladando esta estrategia al diseño racional de fármacos, un estudio computacional (33) analizó más de 5 000 genomas de bacterias intestinales humanas. Este cribado genómico masivo permitió identificar cerca de 4 000 genes que codifican para prolil oligopeptidasas (POPs), de los cuales se seleccionaron candidatos óptimos para su caracterización estructural. Las simulaciones de dinámica molecular confirmaron que las POPs derivadas de géneros como *Bacteroides* y *Parabacteroides* presentan una alta afinidad por los péptidos inmunogénicos del gluten. Estos hallazgos no solo son útiles para validar el potencial de la microbiota como fuente de herramientas enzimáticas, sino que también sientan las bases para el desarrollo de nuevas terapias, ya sea a través de la obtención de probióticos de nueva generación, o mediante la producción de enzimas recombinantes destinadas a la detoxificación de la gliadina (33).

En definitiva, el manejo clínico de la EC tiende a evolucionar de una estrategia pasiva, como es la dieta restrictiva, a un modelo proactivo que integrará diagnósticos funcionales precisos y terapias dirigidas a restaurar la homeostasis del microbioma.

6.3. ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LAS COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CELÍACOS

El eje intestino-cerebro representa un sistema de comunicación bidireccional complejo que integra señales neuronales, endocrinas e inmunológicas, permitiendo que el estado del tracto gastrointestinal influya de manera directa en la función y el bienestar del sistema nervioso central. En la EC, esta conexión se vuelve fundamental, ya que la inflamación crónica de la mucosa, el aumento de la permeabilidad intestinal y las deficiencias nutricionales derivadas de la malabsorción, pueden actuar como desencadenantes de distintas manifestaciones neurológicas. En este apartado se analiza cómo la patología trasciende el ámbito digestivo e impacta en la salud mental.

6.3.1. EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE MORBILIDAD PSIQUIÁTRICA ASOCIADA

La relación entre la celiaquía y una mayor vulnerabilidad de padecer trastornos psiquiátricos es un hallazgo habitual en la literatura científica actual. Un metaanálisis de estudios observacionales (34), que incluyó a más de 200 000 pacientes celíacos, determinó que estos presentan un riesgo significativamente superior de desarrollar una amplia gama de condiciones psiquiátricas y neurológicas. Los resultados revelaron una clara predisposición a padecer depresión (OR 1.60) y ansiedad (OR 1.41), además de una mayor relación con el trastorno de pánico (OR 4.64) y la distimia (OR 5.27), un tipo de depresión persistente. Asimismo, el análisis evidenció que la EC actúa como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos neurológicos primarios. Destaca una susceptibilidad aumentada de cefaleas (OR 3.27) y una asociación crítica con la epilepsia, trastorno para el que los pacientes celíacos presentan un riesgo cercano a 12 veces superior, respecto a la población general (Figura 9). Esta

conexión se explica, en parte, debido a que el 15% de los genes relacionados con la EC también cumplen funciones clave en la salud del sistema nervioso (34).

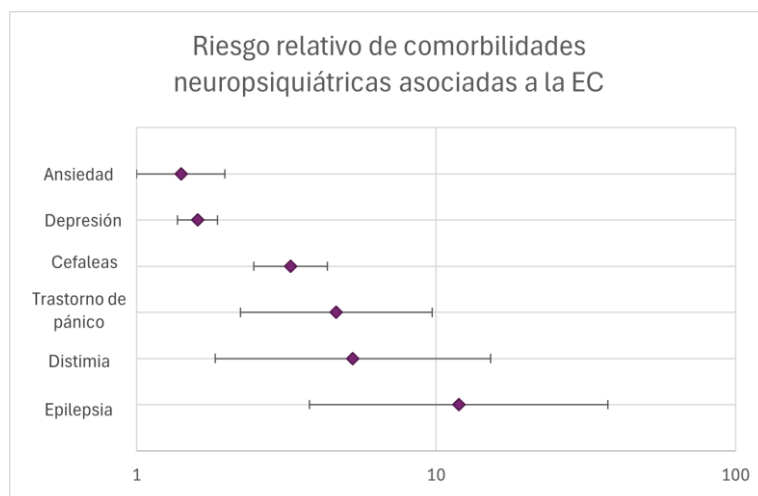


Figura 9. Riesgo relativo de comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas a la EC. Elaboración propia a partir de los datos del meta-análisis de (34). Gráfica de resumen (*Summary Forest Plot*) en escala logarítmica que muestra los OR globales y sus respectivos intervalos de confianza del 95% para diferentes condiciones neurológicas y psiquiátricas. La línea discontinua vertical representa el valor de no efecto ($OR = 1,0$); los valores a la derecha indican un riesgo significativamente mayor en la población celíaca en comparación con los controles sanos.

Para analizar la cronología de este riesgo, un estudio de cohortes de base poblacional (35) evaluó la incidencia de trastornos psiquiátricos, utilizando datos de historias clínicas de 360 hospitales estadounidenses. El análisis de estos datos concluyó que los pacientes adultos diagnosticados con EC tienen una probabilidad significativamente superior de sufrir morbilidad psiquiátrica global, destacando un riesgo considerable para el desarrollo de depresión clínica ($OR\ 1.91$) y ansiedad ($OR\ 1.38$), frente al grupo sano. Estos resultados sugieren que factores como la carga inflamatoria sistémica y el impacto psicológico del diagnóstico, junto con las restricciones dietéticas, podrían actuar como desencadenantes de estas comorbilidades (35).

Detectar la enfermedad a tiempo es fundamental para el neurodesarrollo, ya que un diagnóstico temprano influye directamente en la salud mental del paciente a largo plazo. Un estudio longitudinal retrospectivo (36), basado en registros nacionales suecos, analizó a pacientes diagnosticados durante la infancia. El seguimiento de estos pacientes confirmó que los niños con EC tienen un riesgo mayor ($HR\ 1.4$) de desarrollar trastornos psiquiátricos en el futuro.

Además, los individuos diagnosticados durante la etapa pediátrica mostraron una mayor probabilidad de desarrollar trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos de comportamiento al alcanzar la adolescencia y la edad adulta. Estos resultados destacan la necesidad de llevar a cabo una monitorización integral de los pacientes celíacos, con el fin de prevenir o mitigar repercusiones psiquiátricas crónicas (36).

6.3.2. IMPACTO COGNITIVO Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Más allá de las comorbilidades psiquiátricas, la afectación del eje intestino-cerebro en la EC se manifiesta frecuentemente mediante disfunciones cognitivas. A nivel clínico, los pacientes reportan de forma habitual episodios de fatiga cognitiva que describen como “niebla mental”. Con el fin de abordar este suceso, un estudio reciente de desarrollo y validación psicométrica (37) diseñó y validó la escala BFASS (*Brain Fog Assessment and Severity Scale*) una herramienta específica para medir la severidad de la niebla mental en pacientes celíacos a través de 12 indicadores (Figura 10). Esta escala se divide en dos dominios principales: el deterioro cognitivo ejecutivo y la experiencia somático-afectiva, proporcionando una puntuación global de 0 a 48 puntos. Los resultados de este análisis confirmaron que la fatiga cognitiva no se trata de un síntoma ambiguo, sino de una afectación cognitiva medible. Esto supone un avance importante, ya que proporciona una herramienta clínica útil para monitorizar la recuperación cognitiva de los pacientes durante el tratamiento dietético (37).

	Dimensión/Síntoma	Nada (0)	Un poco (1)	Moderado (2)	Mucho (3)	Extremo (4)
1	Dificultad para pensar (<i>Difficulty thinking</i>)					
2	Pensamiento nublado (<i>Cloudy thinking</i>)					
3	Dificultad para comunicarse (<i>Difficulty finding the right words and communicating</i>)					
4	Fatiga mental (<i>Feeling mentally fatigued</i>)					
5	Lentitud mental (<i>Feeling mentally slow</i>)					
6	Irritación o molestia (<i>Feeling annoyed</i>)					
7	Confusión (<i>Feeling confused</i>)					
8	Sensación de estar perdido (<i>Feeling lost</i>)					

9	Sensación de desconexión (<i>Feeling detached</i>)					
10	Experiencia extracorporal (<i>Feeling like you're having an out of body experience</i>)					
11	Zumbido cerebral (<i>Feeling like your brain is buzzing</i>)					
12	Entumecimiento mental (<i>Feeling like your mind is numb</i>)					

Figura 10. Escala de Evaluación y Severidad de la Niebla Mental (BFASS). Elaboración propia a partir de (37).

Los ítems 1 a 6 evalúan la dimensión de deterioro cognitivo, mientras que los ítems 7 a 12 evalúan la experiencia somática y afectiva. Puntuaciones más altas indican una mayor severidad del síntoma.

Con el fin de determinar si existe una base biológica en el SNC que explique estos síntomas, se han utilizado técnicas de neuroimagen avanzada. Un estudio poblacional (38) empleó la base de datos UK Bioabank para evaluar el rendimiento cognitivo. Los hallazgos confirmaron que los individuos con EC presentan déficits cognitivos, que se manifiestan en forma de menor velocidad de reacción, asociados a daños estructurales en la microestructura de la sustancia blanca del cerebro, en comparación con la población sana. Estos datos demuestran que la inflamación sistémica tiene un impacto neurotóxico directo, alterando la microestructura cerebral (38). Sin embargo, a pesar de este impacto neurocognitivo y estructural, un estudio de aleatorización mendeliana bidireccional (39) descartó una relación causal genética entre la EC y el desarrollo de patologías neurodegenerativas como el Alzheimer o la demencia frontotemporal. Es decir, aunque la celiaquía induce daños cognitivos estructurales, su predisposición genética no desencadena de forma directa los procesos neurodegenerativos que conducen al desarrollo de estas patologías (39).

6.3.3. MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS E IMPACTO DEL DIAGNÓSTICO TEMPRANO

La alteración del eje intestino-cerebro también tiene un impacto importante en la salud durante las etapas de neurodesarrollo. Un estudio transversal de base comunitaria (40) reveló que el 28% de los pacientes pediátricos celíacos presenta problemas neurológicos concomitantes, destacando cefaleas (5,3%), ansiedad (3,5%) y alteraciones motoras (2,8%). La prevalencia de estas

afecciones aumentó significativamente en aquellos que sufrieron un retraso en el diagnóstico, demostrando la neurotoxicidad de la exposición prolongada al gluten (40).

A nivel emocional, un estudio transversal clínico (41) analizó a pacientes pediátricos mediante la Escala Revisada de Ansiedad y Depresión Infantil. El 39% de los menores reportó síntomas clínicamente significativos de ansiedad o depresión, sin embargo, sus familiares solo presentaron preocupación clínica en un 7% de los casos, demostrando un grave infradiagnóstico de la sintomatología en el entorno doméstico (41).

Finalmente, el propio diagnóstico conlleva una importante vulnerabilidad emocional. Un estudio observacional en adultos recién diagnosticados (42) evidenció que, a causa del retraso diagnóstico habitual en las variantes no clásicas de la enfermedad, los pacientes inician sus restricciones dietéticas con una menor calidad de vida y una elevada carga de estrés psicológico acumulado. Esto confirma que el diagnóstico tardío no solo prolonga la inflamación sistémica, sino que también deteriora el bienestar mental del paciente antes de iniciar la dieta sin gluten (42).

En definitiva, el abordaje terapéutico de la EC desde la práctica clínica debe ser multidisciplinar. La adherencia estricta a la dieta sin gluten no solo es necesaria para regenerar las vellosidades intestinales, sino que es la principal intervención neuroprotectora para preservar la salud mental, la integridad de la sustancia blanca cerebral y el correcto neurodesarrollo en los pacientes más jóvenes.

7. DISCUSIÓN

Los hallazgos muestran un claro cambio de modelo en la comprensión de esta patología, confirmando que afecta al paciente a través de diferentes frentes clínicos, que no siempre se encuentran conectados entre sí de forma directa.

En cuanto al primer objetivo, centrado en los mecanismos inmunopatogénicos de la EC, los estudios recientes cambian la visión clásica del

inicio de la enfermedad. Tradicionalmente se pensaba que la captura antigénica dependía casi exclusivamente de las células dendríticas en la lámina propia. Sin embargo, los hallazgos demuestran que las células M del epitelio intestinal también participan de manera activa en este proceso, ya que son capaces de presentar directamente los péptidos de gliadina a través de la expresión del complejo MHC-II en su superficie (6). Además, los propios enterocitos expresan estos mismos complejos en situación de inflamación crónica, activando también a los linfocitos T CD4+ (7). Esta respuesta celular en la mucosa está muy influenciada por factores genéticos y moleculares, como es el caso del “motivo R” del TCR (12), y se mantiene en el tiempo debido a alteraciones epigenéticas, como la hipermetilación del gen *FOXP3* (13), y a la acción de citoquinas como la IL-7, que cronifican la inflamación intestinal (15).

Respecto al segundo objetivo, enfocado en la microbiota intestinal, la literatura científica actual confirma que la disbiosis es un factor muy importante que puede aparecer incluso antes de los primeros síntomas. No obstante, tras el análisis de los resultados, es importante matizar que tanto el impacto de la disbiosis como el potencial terapéutico de la microbiota se limitan al entorno intestinal, es decir, tiene un alcance localizado. Un ejemplo de ello sería el efecto nocivo que ejercen bacterias oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa* mediante la secreción de proteasa LasB, que destruye las defensas químicas del intestino, como el péptido LL-37, y degrada las uniones estrechas de ocludina y claudina-1 (23). Por el contrario, el uso de cepas protectoras como *Bacteroides vulgatus* (24) o *Bacillus subtilis* (32), junto al diseño de enzimas específicas (POPs), contribuye a la protección de la barrera intestinal y a la degradación del gluten en el intestino. Estos datos respaldan la idea de que la microbiota tiene un gran potencial como diana para lograr la disminución del daño tisular, pero no guarda una relación causa-efecto con los síntomas neurológicos centrales.

Finalmente, los hallazgos respecto al tercer objetivo confirman que los trastornos del SNC tienen una presencia epidemiológica considerable en la población celiaca. Estos pacientes presentan un riesgo notablemente elevado de sufrir depresión, ansiedad, cefaleas crónicas y una probabilidad hasta 12 veces

mayor de desarrollar epilepsia en comparación con la población sana (34). Al cruzar estos datos epidemiológicos con estudios de neuroimagen y genética, se obtiene la respuesta al último fragmento de la pregunta de investigación: ¿de qué manera coexiste el escenario digestivo con la carga epidemiológica de sus comorbilidades neuropsiquiátricas? El deterioro cognitivo (evaluado con la escala BFASS de niebla mental) y la disminución de la velocidad de reacción, se deben a un impacto en la sustancia blanca cerebral provocado por la inflamación sistémica crónica y por el fuerte impacto psicológico y clínico que supone el diagnóstico tardío y las dificultades de la dieta sin gluten (38). Esta explicación se refuerza con los estudios de aleatorización mendeliana, los cuales descartan la existencia de un vínculo genético directo entre la EC y procesos neurodegenerativos específicos como el Alzheimer (39).

A pesar de haber seguido criterios rigurosos de selección, esta revisión presenta limitaciones que deben tenerse en cuenta. La primera es la gran heterogeneidad en los estudios sobre el microbioma, desde variables como el origen geográfico de los participantes o las técnicas de laboratorio utilizadas hasta el hecho de que muchos ensayos con probióticos se limiten únicamente a la edad pediátrica, dificultan la descripción de un perfil bacteriano celíaco común. La segunda limitación es la evaluación de síntomas como la “niebla mental”, ya que depende de pruebas psicométricas subjetivas que pueden segar el resultado en función del estado anímico puntual del paciente. Por último, haber limitado la búsqueda a artículos únicamente en inglés y español, junto al descarte de los casos clínicos aislados con el objetivo de buscar un mayor rigor metodológico, podría haber dejado fuera manifestaciones neurológicas menos comunes o descubrimientos muy recientes publicados en otros idiomas.

El manejo de la EC en la actualidad no puede basarse únicamente en la recomendación de la dieta sin gluten, ya que esta no siempre es suficiente para frenar la respuesta inmune adaptativa, además de que a nivel social resulta muy difícil evitar la contaminación cruzada, con el estrés psicológico que ello conlleva, por lo que la asistencia sanitaria debe evolucionar hacia un modelo multidisciplinar.

En definitiva, por una parte, se justifica el uso de biomarcadores más precisos, como los paneles de proteínas en sangre (26) o los test de liberación de IL-2 post-exposición (28), que permitan diagnosticar antes la enfermedad, reduciendo la necesidad de biopsias repetitivas. Además, se abre una vía prometedora enfocada a la utilización de probióticos específicos (29) y enzimas recombinantes como tratamientos de apoyo para proteger la mucosa local (33). Por otra parte, descubrir que un porcentaje elevado de niños celíacos sufre ansiedad o depresión de forma silenciosa (41), junto con los hallazgos de alteraciones en la sustancia blanca (38), obliga a incluir valoraciones neuropsicológicas periódicas desde el momento del diagnóstico.

8. CONCLUSIONES

A partir de la revisión sistemática realizada, cuyo objetivo principal ha sido analizar los avances inmunopatológicos de la EC, el potencial clínico de la microbiota y el impacto epidemiológico de sus manifestaciones neuropsiquiátricas, se exponen las siguientes conclusiones:

- Los avances recientes obligan a revisar el modelo inmunopatogénico tradicional al demostrar que tanto las células M como los enterocitos, estos últimos en condiciones de inflamación crónica, desempeñan un papel activo en las fases iniciales de la EC al presentar antígenos directamente a través de la expresión del complejo MHC-II en la superficie de sus membranas.
- La respuesta celular en la mucosa intestinal no es aleatoria ni inespecífica, sino que está dirigida por motivos estructurales altamente conservados en los TCR, y se mantiene en el tiempo gracias a alteraciones epigenéticas y a cascadas de señalización mediadas por citoquinas proinflamatorias.
- Existe un sólido consenso científico en torno a que la disbiosis intestinal constituye un evento preclínico y un factor de riesgo causal en la EC, cuyo impacto tanto patogénico como terapéutico se limita al entorno local de la enteropatía.
- La modulación de la microbiota mediante cepas bacterianas protectoras específicas y el uso de enzimas recombinantes de origen microbiano

(POPs) se presentan como estrategias prometedoras orientadas a disminuir el daño tisular local y preservar la integridad de la barrera intestinal.

- Los hallazgos revisados confirman la existencia de una elevada carga epidemiológica de trastornos neurológicos, cognitivos y psiquiátricos asociados a la EC, destacando una alta prevalencia de ansiedad, depresión, cefaleas crónicas y epilepsia.
- La evidencia epidemiológica revela que las comorbilidades psiquiátricas, especialmente la ansiedad y la depresión, presentan una elevado infradiagnóstico en la población pediátrica, manifestándose habitualmente de forma silenciosa e independientemente de la gravedad de los síntomas digestivos.

En la práctica clínica, estos hallazgos implican que el manejo de la EC debe evolucionar hacia un modelo multidisciplinar, que combine el uso de biomarcadores funcionales de alta precisión y terapias avanzadas de soporte de la mucosa con protocolos de cribado neuropsicológico sistemático desde el momento del diagnóstico.

Como futuras líneas de investigación, es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo en humanos para comprobar la seguridad y eficacia real de las POPs como terapia de apoyo ante ingestas accidentales de gluten. Asimismo, sería de gran utilidad desarrollar estudios de neuroimagen de seguimiento para confirmar si un diagnóstico temprano logra realmente evitar o revertir por completo las alteraciones en la sustancia blanca cerebral.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413–26. doi:10.1016/S0140-6736(22)00794-2 PubMed PMID: 35691302.
2. De Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022;71(5):1020–32. doi:10.1136/GUTJNL-2021-326789 PubMed PMID: 35105664.
3. Białoń N, Górka D, Górka M. The brain-gut axis: communication mechanisms and the role of the microbiome as a neuroprotective factor in the development of neurodegenerative diseases: A literature overview. *AIMS Neurosci*. 2024;11(3):289. doi:10.3934/NEUROSCIENCE.2024019 PubMed PMID: 39431278.
4. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1797–805. doi:10.1080/07853890.2021.1990392 PubMed PMID: 34647492.
5. Krueger A, Waheed U, Santucci N. Overlap of Structural Gastrointestinal Disorders in Children With Disorders of Gut-Brain Interaction. *Neurogastroenterology and motility*. 2026 Jan;38(1). doi:10.1111/NMO.70231 PubMed PMID: 41553718.
6. Wang D, Lim S, van de Wetering WJ, Lopez-Iglesias C, Okura Y, Teranishi-Ikawa Y, et al. Human gut M cells resemble dendritic cells and present gluten antigen. *Nature*. 2026 Feb 5;650(8100). doi:10.1038/s41586-025-09829-8 PubMed PMID: 41372409.
7. Rahmani S, Galipeau HJ, Clarizio A V., Wang X, Hann A, Rueda GH, et al. Gluten-Dependent Activation of CD4+ T Cells by MHC Class II–Expressing Epithelium. *Gastroenterology*. 2024 Nov 1;167(6):1113–28. doi:10.1053/j.gastro.2024.07.008 PubMed PMID: 39128638.

8. Yang FC, Besser HA, Chun HR, Albertelli M, Fernandez-Becker NQ, Jabri B, et al. A dendritic cell population responsible for transglutaminase 2-mediated gluten antigen presentation in celiac disease. *JCI Insight*. 2025 Oct 8;10(19):1–17. doi:10.1172/jci.insight.196102 PubMed PMID: 40875488.
9. Hudec M, Riegerová K, Pala J, Kútina V, Černá M, O’Leary VB. Celiac Disease Defined by Over-Sensitivity to Gliadin Activation and Superior Antigen Presentation of Dendritic Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 1;22(18). doi:10.3390/ijms22189982 PubMed PMID: 34576145.
10. Qiu L, Song J, Zhang JZH. Computational Alanine Scanning Reveals Common Features of TCR/pMHC Recognition in HLA-DQ8-Associated Celiac Disease. *Methods Mol Biol*. 2022;2385:293–312. doi:10.1007/978-1-0716-1767-0_13 PubMed PMID: 34888725.
11. Banerjee P, Chaudhary R, Singh AK, Parulekar P, Kumar S, Senapati S. Specific Genetic Polymorphisms Contributing in Differential Binding of Gliadin Peptides to HLA-DQ and TCR to Elicit Immunogenicity in Celiac Disease. *Biochem Genet*. 2023 Dec 1;61(6):2457–80. doi:10.1007/s10528-023-10377-x PubMed PMID: 37103600.
12. Dahal-Koirala S, Risnes LF, Neumann RS, Christophersen A, Lundin KEA, Sandve GK, et al. Comprehensive Analysis of CDR3 Sequences in Gluten-Specific T-Cell Receptors Reveals a Dominant R-Motif and Several New Minor Motifs. *Front Immunol*. 2021 Apr 13;12. doi:10.3389/fimmu.2021.639672 PubMed PMID: 33927715.
13. Yildirim ME, Ataseven H, Kucuk Kurtulgan H, Tastemur S, Sirin A. Methylation profile of CD247 and FOXP3 genes and frequency of certain HLA-DQ haplotypes in Celiac disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2025 Apr 1;49(4). doi:10.1016/j.clinre.2025.102562 PubMed PMID: 40010434.

14. Bakker OB, Ramírez-Sánchez AD, Borek ZA, de Klein N, Li Y, Modderman R, et al. Potential impact of celiac disease genetic risk factors on T cell receptor signaling in gluten-specific CD4⁺ T cells. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1). doi:10.1038/s41598-021-86612-5 PubMed PMID: 33927210.
15. Santos AJM, van Unen V, Lin Z, Chirieleison SM, Ha N, Batish A, et al. A human autoimmune organoid model reveals IL-7 function in coeliac disease. *Nature*. 2024 Aug 8;632(8024):401–10. doi:10.1038/s41586-024-07716-2 PubMed PMID: 39048815.
16. Olazagoitia-Garmendia A, Zhang L, Mera P, Godbout JK, Sebastian-Delacruz M, Garcia-Santisteban I, et al. Gluten-induced RNA methylation changes regulate intestinal inflammation via allele-specific XPO1 translation in epithelial cells. *Gut*. 2022 Jan 1;71(1):68–77. doi:10.1136/gutjnl-2020-322566 PubMed PMID: 33526437.
17. Lindstad CB, Dewan AE, Stamnaes J, Sollid LM, Fleur du Pré M. TG2-gluten complexes as antigens for gluten-specific and transglutaminase-2 specific B cells in celiac disease. *PLoS One*. 2021 Nov 1;16(11). doi:10.1371/journal.pone.0259082 PubMed PMID: 34731200.
18. du Pré MF, Kleppa L, Dewan AE, Meling MT, Høydahl LS, Besser HA, et al. Peyer's Patch B Cells Sample Transglutaminase-Gluten Complexes and Drive Celiac Disease Autoimmunity. *Gastroenterology*. 2025 Dec 1;169(7):1450–61. doi:10.1053/j.gastro.2025.06.021 PubMed PMID: 40602545.
19. Leonard MM, Valitutti F, Karathia H, Pujolassos M, Kenyon V, Fanelli B, et al. Microbiome signatures of progression toward celiac disease onset in at-risk children in a longitudinal prospective cohort study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jul 20;118(29). doi:10.1073/pnas.2020322118 PubMed PMID: 34253606.
20. Kelley K, Dogru D, Huang Q, Yang Y, Palm NW, Altindis E, et al. Children who develop celiac disease are predicted to exhibit distinct metabolic

- pathways among their gut microbiota years before diagnosis. *Microbiol Spectr.* 2025 Mar 4;13(3). doi:10.1128/spectrum.01468-24 PubMed PMID: 39902908.
21. González-García BP, Marí S, Cilleros-Portet A, Hernangomez-Laderas A, Fernandez-Jimenez N, García-Santisteban I, et al. Two-Sample Mendelian Randomization detects bidirectional causality between gut microbiota and celiac disease in individuals with high genetic risk. *Front Immunol.* 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1082862 PubMed PMID: 37457693.
 22. Mahmoudi Ghehsareh M, Asri N, Gholam-Mostafaei FS, Hourri H, Forouzesh F, Ahmadipour S, et al. The correlation between fecal microbiota profiles and intracellular junction genes expression in young Iranian patients with celiac disease. *Tissue Barriers.* 2025;13(1). doi:10.1080/21688370.2024.2347766 PubMed PMID: 38695199.
 23. Ren Z, Pan L, Huang Y, Chen H, Liu Y, Liu H, et al. Gut microbiota-CRAMP axis shapes intestinal barrier function and immune responses in dietary gluten-induced enteropathy. *EMBO Mol Med.* 2021 Aug 9;13(8). doi:10.15252/emmm.202114059 PubMed PMID: 34125490.
 24. Tran T, Senger S, Baldassarre M, Brosnan RA, Cristofori F, Crocco M, et al. Novel *Bacteroides Vulgatus* strain protects against gluten-induced break of human celiac gut epithelial homeostasis: a pre-clinical proof-of-concept study. *Pediatr Res.* 2024 Apr 1;95(5):1254–64. doi:10.1038/s41390-023-02960-0 PubMed PMID: 38177249.
 25. Salamon D, Kowalska-Duplaga K, Krawczyk A, Duplaga M, Gurgul A, Gosiewski T. Are there new biomarkers of the gastroduodenal microbiota useful in the diagnosis of coeliac disease in children? A pilot study. *Benef Microbes.* 2024;15(2):165–77. doi:10.1163/18762891-bja00009 PubMed PMID: 38653476.
 26. Mandile R, di Tolla MF, Carpinelli M, Samsom JN, De Cegli R, Barone MV, et al. A set of serum proteomic biomarkers differentiates celiac children

- from age and human leukocyte antigen-matched healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2026 Feb 1;82(2). doi:10.1002/jpn3.70261 PubMed PMID: 41263022.
27. Vignoli A, Luchinat C, Segata N, Renzi D, Tenori L, Calabrò AS. Serum metabolomics and lipoproteomics discriminate celiac disease and non-celiac gluten sensitivity patients. *Clinical Nutrition.* 2025 Feb 1;45:31–5. doi:10.1016/j.clnu.2024.12.016 PubMed PMID: 39736173.
 28. Anderson RP, Goel G, Hardy MY, Russell AK, Wang S, Szymczak E, et al. Whole blood interleukin-2 release test to detect and characterize rare circulating gluten-specific T cell responses in coeliac disease. *Clin Exp Immunol.* 2021 Jun 1;204(3):321–34. doi:10.1111/cei.13578 PubMed PMID: 33469922.
 29. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Quagliariello A, et al. Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids. *Clinical Nutrition.* 2019 Jun 1;38(3):1373–81. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.931 PubMed PMID: 29960810.
 30. Bodkhe R, Marietta E V., Balakrishnan B, Luckey DH, Horwath IE, Shouche YS, et al. Human gut-derived commensal suppresses generation of T-cell response to gliadin in humanized mice by modulating gut microbiota. *Anaerobe.* 2021 Apr 1;68. doi:10.1016/j.anaerobe.2020.102237 PubMed PMID: 32721554.
 31. Pryor JC, Nieva C, Talley NJ, Eslick GD, Duncanson K, Burns GL, et al. Microbial-derived peptidases are altered in celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, and functional dyspepsia: a systematic review and re-analysis of the duodenal microbiome. *Gut Microbes.* 2025;17(1). doi:10.1080/19490976.2025.2500063 PubMed PMID: 40346812.
 32. Khan A, Li S, Han H, Jin WL, Ling Z, Ji J, et al. A gluten degrading probiotic *Bacillus subtilis* LZU-GM relieve adverse effect of gluten additive food and

- balances gut microbiota in mice. *Food Research International*. 2023 Aug 1;170. doi:10.1016/j.foodres.2023.112960 PubMed PMID: 37316006.
33. Nayak S, Regati DR, Sowdhamini R. Computational analysis of human gut microbial prolyl oligopeptidases (POPs) reveal candidate genes as therapeutics for celiac disease. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1). doi:10.1038/s41598-024-70079-1 PubMed PMID: 39179709.
34. Sharma N, Singh K, Senapati S. Celiac disease poses significant risk in developing depression, anxiety, headache, epilepsy, panic disorder, dysthymia: A meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2021 Oct 1;40(5):453–62. doi:10.1007/s12664-021-01215-2 PubMed PMID: 34839445.
35. Alkhayyat M, Qapaja T, Aggarwal M, Almomani A, Abureesh M, Al-otoom O, et al. Epidemiology and risk of psychiatric disorders among patients with celiac disease: A population-based national study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug 1;36(8):2165–70. doi:10.1111/jgh.15437 PubMed PMID: 33554378.
36. Lebwohl B, Haggård L, Emilsson L, Söderling J, Roelstraete B, Butwicka A, et al. Psychiatric Disorders in Patients With a Diagnosis of Celiac Disease During Childhood From 1973 to 2016. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Oct 1;19(10):2093-2101.e13. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.018 PubMed PMID: 32801012.
37. Knowles SR, Apputhurai P, Tye-Din JA. Development and validation of a brain fog scale for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 May 1;59(10):1260–70. doi:10.1111/apt.17942 PubMed PMID: 38445780.
38. Croall ID, Sanders DS, Hadjivassiliou M, Hoggard N. Cognitive Deficit and White Matter Changes in Persons With Celiac Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2020 Jun 1;158(8):2112–22. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.028 PubMed PMID: 32088203.
39. Liu Y, Zhang H. Assessing the causal association between celiac disease and Alzheimer disease and frontotemporal dementia: A bidirectional

- Mendelian randomization approach. *Medicine*. 2025 Oct 17;104(42):e45059. doi:10.1097/MD.00000000000045059 PubMed PMID: 41189247.
40. O'Neill T, Gillett PM, Wood P, Beattie D, Patil DJ, Chin RF. Prevalence of neurological problems in a community-based sample of paediatric coeliac disease: a cross-sectional study. *Arch Dis Child*. 2022 Apr 1;107(4):377–9. doi:10.1136/archdischild-2021-321770 PubMed PMID: 34583921.
41. Germone M, Phu T, Slosky C, Pan Z, Jones A, Stahl M, et al. Anxiety and Depression in Pediatric Patients with Celiac Disease: A Large Cross-Sectional Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Aug 1;75(2):181–5. doi:10.1097/MPG.0000000000003497 PubMed PMID: 35641896.
42. Zingone F, Secchettin E, Marsilio I, Valiante F, Zorzetto V, Cataudella G, et al. Clinical features and psychological impact of celiac disease at diagnosis. *Digestive and Liver Disease*. 2021 Dec 1;53(12):1565–70. doi:10.1016/j.dld.2021.05.016 PubMed PMID: 34108093.